

Un nuovo approccio per il trattamento della dipendenza da oppiacei nel contesto italiano. Il parere degli esperti

Cinzia Ariano*, Roberta Balestra**, Pietro Casella***, Augusto Consoli****, Antonio Maria Pagano*****, Roberto Ranieri*, Biagio Sciortino**, Lorenzo Somaini***, Elena Tamussi****

Introduzione

La presente pubblicazione riporta i risultati di un confronto tra esperti nel settore del disturbo da uso di oppioidi (DUO), finalizzato a rilevare punti di forza, criticità ed opportunità dell'introduzione di una formulazione settimanale e/o mensile di buprenorfina (BPN) depot, con somministrazione sottocutanea, nella pratica clinica italiana, all'interno dei diversi setting di cura.

Si tratta di una nuova formulazione che grazie all'innovativo sistema di rilascio FluidCrystal consente livelli plasmatici stabili paragonabili a quelli della BPN giornaliera sub-linguale o film, nell'arco di una settimana (8, 16, 24 e 32 mg) o un mese (64, 96, 128 e 160 mg).

Dopo la somministrazione sottocutanea, il sistema di rilascio gelifica a contatto con i fluidi corporei intrappolando al suo interno la buprenorfina permettendo un rilascio prolungato e programmato nel tempo. Le formulazioni depot di buprenorfina, proprio perché iniettabili, ad oggi rappresentano le uniche in grado di arginare se non eliminare del tutto i fenomeni di *misuse* e di diversione che caratterizzano le formulazioni orali di buprenorfina.

Epidemiologia della dipendenza da oppiacei

In Italia si stima siano in trattamento per dipendenze patologiche circa 250.000 utenti (OISED, 2023): tra questi, quelli con dipendenza da sostanze psicoattive rappresentano i due terzi della casistica (65,9%), seguono gli alcolisti (24,6%), quelli con dipendenza da gioco d'azzardo patologico (6,0%), da tabacco (3,0%) e poi da altre forme di dipendenza, quali internet, social, sex addiction, ecc. (0,3%).

* Direttore Dipartimento delle Dipendenze ASL Taranto.

** Direttrice Area dipartimentale dipendenze – ASUGI e Presidente Nazionale FeDerSerD.

*** Direttore f.f. UOC Dipendenze - DSM - ASL Roma 1.

**** Presidente SITD Società Italiana Tossicodipendenze.

***** Responsabile UOSD Tutela Salute Adulti e Minori Area Penale, ASL Salerno.

• Responsabile unità operativa Sanità Penitenziaria Regione Lombardia.

•• Presidente Nazionale Intercear Coordinamento delle Comunità Terapeutiche e Servizi alla persona.

••• Direttore Dipartimento Interaziendale Patologia delle Dipendenze, S.C. Ser.D ASL Biella.

•••• Direttore Sanitaria S.M.I. Gli Acrobati, Concesio – Brescia.

La maggior parte dei pazienti (85,8%) è in carico presso i servizi pubblici del SSN (Ser.D.); il 14,2% presso i servizi del privato sociale (comunità terapeutiche, servizi ambulatoriali accreditati - Servizi Multidisciplinari Integrati, SMI). Soffermato l'attenzione sulla dipendenza da sostanze psicoattive, secondo le stime elaborate da OISED, risultano presi in carico 150.818 utenti, ovvero circa il 20% dei consumatori non occasionali di sostanze psicoattive: 127.365 dal Ser.D. (comprensivi di circa 20.000 utenti residenti in carcere o in strutture del privato sociale), 12.817 dal privato sociale e 10.636 da strutture carcerarie (Rapporto OISED 2023); oltre il 60% di quelli in carico ai Ser.D. presenta una dipendenza da oppiacei.

Fig. 1 - Distribuzione utenti per tipologia di sostanza d'abuso

Tipo di sostanza primaria	Quota utenti in carico ai Ser.D. (%)
Oppiacei	62,9
Cocaina	24,5
Cannabinoidi	11,3
Altre sostanze (ipnotico-sedativi, stimolanti, allucinogeni o inalanti volatili)	1,3

Fonte: Flusso SIND, Ministero della Salute

Si tratta di un'utenza per il 92,6% italiana e prevalentemente in età attiva: circa il 68,5% si concentra nella fascia d'età 25-54 anni.

Il fenomeno della dipendenza da sostanze psicoattive interessa circa un terzo della popolazione carceraria, ed un terzo di questi (5.323 detenuti) ha un DUO; di questi 2.642 sono in carico presso il Ser.D. (Relazione DPA 2022).

Nelle realtà del privato sociale, a fronte di 26.633 utenti in carico, il 29% ha un disturbo da uso di oppioidi (Relazione DPA 2022).

In sintesi, si stima che complessivamente in Italia ci siano circa 90.000 soggetti con un disturbo da uso di oppioidi: l'89% è preso in carico dai Ser.D., il 5,8% è in carcere ed il restante 5,2% nelle strutture del privato sociale (comunità terapeutiche, ecc.).

Secondo quanto riportato nel flusso ministeriale SIND, presso i servizi pubblici operano 6.213 persone dedicate alla dipendenza da sostanze psicoattive, con una progressiva riduzione negli ultimi anni (-19,6% rispetto al 2015); per il 32,4% si

tratta di personale infermieristico, per il 21,3% di personale medico, per il 15,1% psicologi, per il 13,9% assistenti sociali, per il 10,6% educatori professionali, per il 4,1% personale amministrativo, ed il restante 2,6% altre figure professionali.

Aspetti organizzativi ed economici della presa in carico

La presa in carico degli utenti con DUO avviene presso i Ser.D., e prevede molteplici interventi nella prima fase di valutazione diagnostica, tra cui lo screening tossicologico con esami su matrice urinaria e/o cheratinica. In base alla situazione clinica rilevata viene formulato un programma terapeutico-riabilitativo personalizzato. Gli interventi comprendono trattamenti medico-farmacologici associati a trattamenti psicologici/psicoterapeutici, riabilitativi di reinserimento socio-lavorativo. Secondo i dati del Flusso ministeriale SIND, il 76,1% degli utenti riceve prestazioni farmacologiche, l'11,6% sanitarie (visite, ecc.), il 7,1% psicosociali, il 5,2% altro e lo 0,1% inserimento in comunità.

Le varie tipologie di trattamento possono essere effettuate direttamente dai Ser.D. o da strutture del privato sociale accreditato. Nel caso di soggetti incarcerati, il Ser.D. territorialmente competente effettua la valutazione clinica del detenuto con disturbo da uso di oppioidi provvedendo alla prescrizione del trattamento farmacologico. Generalmente, il trattamento farmacologico viene erogato dagli operatori delle Sanità Penitenziaria a cui spetta la supervisione della somministrazione del trattamento. In alcune carceri di grandi dimensioni, la presenza di un Ser.D. interno al carcere permette la somministrazione e la supervisione dell'assunzione da parte degli operatori Ser.D.

Nelle comunità terapeutiche, non essendo nella maggior parte delle realtà presente personale sanitario, i trattamenti farmacologici vengono affidati dai Ser.D. di riferimento territoriale ai pazienti o a terzi, su delega del paziente stesso, sebbene la assunzione avvenga con supervisione da parte dell'operatore sociale della comunità.

Nel carcere il 56,0% delle prestazioni erogate è di tipo farmacologico, il 22,0% psicosociale, l'11,8% sanitarie (visite, ecc.) ed il 10,1% altro tipo di prestazioni.

Nelle comunità terapeutiche il 42,9% delle prestazioni sono di tipo psicosociale, il 36,1% sanitarie (visite, ecc.), l'8,7% di inserimento in comunità e altro, ed il 3,5% farmacologiche.

I farmaci agonisti utilizzati nei Ser.D. sono quelli indicati per il trattamento del DUO: il metadone, la buprenorfina, la buprenorfina in associazione al naloxone ed il levometadone. Il metadone, un agonista totale degli oppioidi, risulta essere il farmaco più comunemente impiegato (circa nell'80% dei casi) nelle terapie del DUO (EMCDDA, Relazione Europea sulla droga 2019), sia per il trattamento di disassuefazione sia per il trattamento protratto. Si presenta in due formazioni: sciroppo cloridrato e compresse.

La buprenorfina, un agonista parziale degli oppioidi, assunta per via orale attraverso compresse o film sublinguali, viene utilizzata nel 17% della casistica (EMCDDA, Relazione Europea sulla droga 2019), soprattutto in associazione con il naloxone (antagonista degli oppioidi).

Il levometadone cloridrato, di recente introduzione, ha un'emivita più lunga rispetto al metadone, ed è utilizzato per la

terapia sostitutiva per la dipendenza da oppioidi negli adulti, presentando una sicurezza cardiovascolare superiore a quella del metadone.

I farmaci agonisti per il disturbo da uso di oppioidi possono essere associati a farmaci per il trattamento di comorbidità psichiatriche (antidepressivi, antipsicotici, ansiolitici, ipnotici e antiepilettici) o a farmaci per il trattamento di altre patologie internistiche correlate (es. patologie infettive) o per il trattamento sintomatico dell'astinenza.

Nell'ambito dei farmaci agonisti ad oggi disponibili in Italia, recentemente è stata introdotta la formulazione depot di buprenorfina. Le formulazioni depot sono già ampiamente utilizzate in molti ambiti della medicina (malattie infettive, metaboliche, terapia del dolore, salute mentale, ecc.), per gli aspetti positivi che presentano.

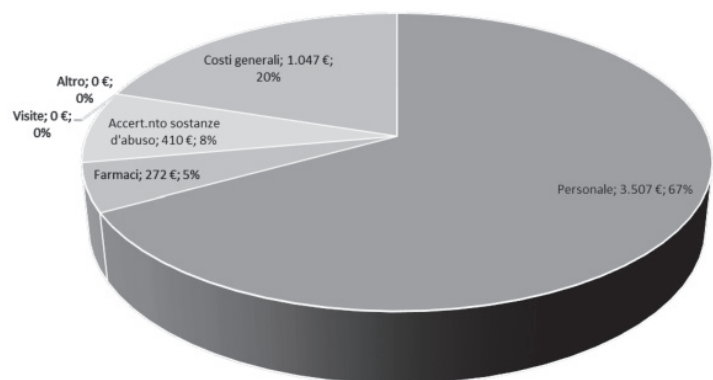
In termini economici il fenomeno della dipendenza da sostanze psicoattive genera un costo complessivo annuo per il Paese di € 7 mld (Rapporto OISED). La presa in carico da parte dei Ser.D. e/o del privato sociale rappresenta appena il 20% (€ 1,41 mld) del costo; il 58% del costo totale è attribuibile alle patologie droghe-correlate, ai decessi per overdose e all'assistenza ospedaliera conseguente agli eventi avversi da *misuse*, ecc.; il 22% (€ 1,54 mld) all'ordine pubblico e alla gestione degli illeciti amministrativi e/o reati, e alla detenzione.

Dei costi di presa in carico di tale tipologia di pazienti, € 1,4 mld., i Ser.D. ne rappresentano il 65,4% ed i servizi del privato sociale il 34,6%. Nei Ser.D. il 67,0% del costo è relativo al personale, il 5,2% ai farmaci, il 7,8% agli esami per screening tossicologico delle sostanze di abuso.

Il costo medio annuo di un paziente con dipendenza da sostanze psicoattive in trattamento presso i Ser.D., è pari a € 5.236,0: il 67,0% del costo è per il personale (€ 3.507,0), il 7,8% per lo screening delle sostanze d'abuso (€ 410), il 5,2% per farmaci (€ 272), il restante 20% è per i costi generali del servizio.

Nel caso di presa in carico in strutture residenziali del privato sociale il costo medio annuo sostenuto per ogni utente è pari a € 23.471.

Fig. 2 - Costo medio annuo assistenza sanitaria utente con dipendenza da sostanze psicoattive: valore e composizione



Fonte: Rapporto OISED 2023

Metodologia

Al fine di raggiungere l'obiettivo dello studio, ovvero individuare punti di forza ed opportunità dell'introduzione di una

formulazione depot di buprenorfina, nella pratica clinica italiana, anche in funzione delle diverse tipologie di setting assistenziale, è stato costituito un board scientifico, composto da clinici ed operatori sociali, autori della presente pubblicazione operanti in strutture pubbliche e private coinvolte nella gestione degli utenti con DUO, in diverse realtà italiane: Ser.D., strutture carcerarie e comunità terapeutiche, SMI. Il board si è riunito tre volte, due in presenza ed una a distanza, e con il supporto di un moderatore, ha individuato punti di forza ed opportunità dell'introduzione nella pratica clinica italiana di una formulazione depot, mensile o settimanale, a base di buprenorfina, per il trattamento del DUO. Sono stati evidenziati distintamente aspetti clinici, organizzativi/gestionali ed economici. Inoltre, al fine di fare emergere anche peculiarità proprie di alcuni setting assistenziali, sono stati costituiti due gruppi di lavoro: uno composto da esperti afferenti a Ser.D. e carcere, ed uno con esperti afferenti a Ser.D., Servizi Multidisciplinari Integrati (SMI) e Comunità Terapeutiche.

L'*advisory board* ha inoltre indicato delle azioni che sarebbe auspicabile introdurre per massimizzare i benefici dell'introduzione di tale nuova formulazione nel trattamento dei soggetti con DUO.

Risultati

Il confronto tra i componenti del board scientifico ha fatto emergere una serie di vantaggi e di opportunità, ma anche possibili criticità, associate all'introduzione nella pratica clinica italiana della formulazione depot di buprenorfina. Gli esperti, nella definizione dei diversi aspetti, hanno fatto riferimento alla letteratura disponibile, riportata per ciascuno di essi. Di seguito si riporta quanto emerso relativamente ai diversi ambiti considerati: clinico, organizzativo/gestionale ed economico. Inoltre, per gli aspetti organizzativo/gestionali è stato effettuato un focus per l'ambito carcerario e per quello delle comunità terapeutiche.

Aspetti clinici

Da un punto di vista clinico, l'introduzione della formulazione depot a base di buprenorfina porterebbe vantaggi ed opportunità nella gestione del trattamento del DUO, quali:

- **Certezza dell'assunzione della terapia.** La formulazione depot garantisce che il paziente assuma la terapia prescritta, con un livello di aderenza superiore anche rispetto a quello che potrebbe essere garantito da un'assunzione supervisionata da parte di un operatore o all'autosomministrazione da parte del paziente.
- **Azzeramento della diversione e misuse.** La formulazione BPN depot sottocutanea esclude gli scenari di affidamento della terapia al paziente da parte dei servizi, che potrebbero comportare un rischio di cessione a terzi delle terapie, quindi con riduzione dei fenomeni di diversione, e di utilizzo improprio (ad esempio utilizzo delle compresse per via iniettiva) quindi di *misuse* con conseguente riduzione delle complicanze sanitarie ed accesso ai servizi sanitari (Walsh *et al.*, Riglietta *et al.*, Parida *et al.*; Wright *et al.*, Reimer *et al.*).

- **Flessibilità/intercambiabilità delle formulazioni farmaceutiche,** intesa da un lato come opportunità per il paziente di passare facilmente da una terapia con buprenorfina orale ad una a rilascio prolungato e viceversa (Middleton *et al.*, Lofwall *et al.*, Frost *et al.*), dall'altro come possibilità di modulare il tempo di somministrazione: è utile, a tale scopo evidenziare a titolo di esempio, che la somministrazione mensile di BPN depot può essere anticipata o posticipata di una settimana rispetto al punto temporale programmato. Tale formulazione può consentire pertanto un migliore adattamento alle varie esigenze cliniche e fasi di malattia e vita del paziente (viaggi, lavoro, ecc.).
- **Potenziale riduzione del rischio di overdose.** Rispetto all'attuale trattamento standard, ovvero le formulazioni orali di buprenorfina, si può prevedere come la formulazione depot di buprenorfina, in virtù della certezza della assunzione e della stabilità dei livelli plasmatici a cui corrisponde una copertura recettoriale prolungata nel tempo, possa proteggere i pazienti da eventuali episodi di overdose legati alla assunzione esogena di altri oppioidi (EMA, Buvidal Public Assessment Report). Inoltre, il rischio di episodi di overdose nei pazienti è massimo nei primi quindici giorni dopo la dimissione da ambienti protetti quali il carcere, le comunità terapeutiche, gli ospedali, ecc., soprattutto se il paziente si trova in una condizione di *drug free*. In tali casi, infatti, si assiste ad una riduzione della tolleranza agli oppiacei che rappresenta uno dei principali fattori di vulnerabilità per tali episodi a cui si può aggiungere come elemento critico anche la possibile difficoltà per chi è già in trattamento il reperimento di farmaci agonisti subito dopo la dimissione/scarcerazione. La buprenorfina depot settimanale o mensile riduce tali rischi, grazie all'effetto di attivazione prolungato nel tempo sui recettori μ degli oppioidi, fino a un mese dalla somministrazione, che consente al paziente di adattarsi più facilmente alla nuova condizione di vita (Merral *et al.*; Davoli *et al.*).
- **Maggiore stabilità nel periodo di copertura del trattamento farmacologico.** La farmacocinetica delle formulazioni depot prevede una concentrazione costante del principio attivo per l'intera durata del trattamento (settimanale o mensile). In pratica, possono essere evitate le fluttuazioni giornaliere che si osservano con le formulazioni orali e sublinguali ad assunzione quotidiana. La certezza dell'assunzione di un dosaggio costante del farmaco consente di garantire una maggiore stabilità clinica del paziente ed una migliore risposta al trattamento (Lofwall *et al.*, Frost *et al.*, Tiberg *et al.*, Albayaty *et al.*).
- **Migliore ritenzione in trattamento.** Studi clinici dimostrano che la formulazione depot di buprenorfina sia in grado di migliorare i tassi di ritenzione in trattamento e di ridurre maggiormente il craving per gli oppioidi se paragonata alle formulazioni orali (Frost *et al.*, Lofwall *et al.*, Dunlop *et al.*).
- **Riduzione dello stigma.** La somministrazione del depot settimanale o mensile a base di buprenorfina contribuisce a ridurre lo stigma sociale legato ai pregiudizi connessi sia alla patologia che alle terapie specifiche, facilitando una maggiore della terapia a base di buprenorfina, sia da parte dei pazienti già in trattamento sia di quelli nuovi, quali ad esempio i giovani (Somaini *et al.*).

- *Miglioramento della qualità della vita dei pazienti.* Le formulazioni BPN depot si integrano meglio con le attività di vita quotidiana, migliorandone la qualità e facilitando la partecipazione ad attività sociali (lavoro, responsabilità familiare, ecc.) e ai percorsi terapeutici (Riglietta *et al.*, Somaini *et al.*).

Aspetti gestionali/organizzativi

La formulazione depot di buprenorfina nel trattamento del DUO comporta dei vantaggi e delle opportunità in termini organizzativi, tra cui:

- *Facilitare l'accesso a misure alternative alla detenzione e fruizione di altri benefici di legge.* L'adozione di una formulazione di BPN depot consentirebbe al detenuto di essere messo in libertà con una garanzia di maggiore aderenza alla terapia e continuità terapeutica.
 - *Miglioramento del risk management.* Le formulazioni depot di buprenorfina consentono di ridurre la disponibilità globale dei farmaci nell'ambiente di vita del paziente, limitando la possibile cessione e assunzione incongrua di terapie al di fuori della prescrizione medica, a livello domestico e tra pari.
 - *Riduzione del tempo dell'operatore per la somministrazione delle terapie.* Rispetto alla somministrazione orale, che richiede un impiego di tempo maggiore per gli operatori sanitari, specie per i pazienti con accesso quotidiano al Ser.D. La BPN depot riduce i tempi di somministrazione, con possibilità di impiegare le risorse di personale in altre attività sanitarie, dal momento che non necessita di una supervisione della assunzione come nel caso della formulazione orale.
- Il recupero di risorse risulta essere massimo in setting, quali il carcere e le comunità terapeutiche, che prevedono una somministrazione supervisionata da parte di uno o più operatori, anche non sanitari. Ridurre al minimo questo tempo offre dei vantaggi sia al personale che ai pazienti (Neale *et al.*, Little *et al.*, Wright *et al.*, Stover *et al.*, Ling *et al.*, Ferey *et al.*, Terrail *et al.*).

L'utilizzo di formulazioni orali o sublinguali comporta anche dispendio di tempo di personale per lo smaltimento dei rifiuti, che verrebbe in parte diminuito nel caso di utilizzo del depot.

- *Riduzione della richiestedività tra l'operatore ed il paziente nella fase di dispensazione della terapia.* Spesso il paziente durante la fase di dispensazione della terapia richiede modifiche (spesso inappropriate) alla stessa (dosaggio, tipo di farmaco, ecc.), che comportano situazioni di negoziazione inappropriate, poco utili e con notevole dispendio di tempo, generando anche situazioni di stress. Tale fenomeno è molto frequente sia nelle strutture carcerarie che nelle comunità terapeutiche, anche per la presenza di personale non sanitario. Il depot di buprenorfina ridurrebbe tale fenomeno, in quanto diminuirebbe la frequenza di dispensazione.
- *Facilitazione dello stoccaggio dei farmaci.* La somministrazione giornaliera della terapia prevede la disponibilità di uno spazio di stoccaggio di dimensioni idonee al numero di pazienti in trattamento farmacologico in trattamento o in alternativa di un più frequente servizio di consegna dei

farmaci. Con la nuova formulazione occorrerebbe uno spazio minore.

- *Evitare interruzione della terapia in caso di messa in libertà/dimissione quando i Ser.D. sono chiusi.* La formulazione BPN depot eviterebbe l'interruzione del trattamento quando il paziente viene messo in libertà ed i servizi non sono operativi. Le formulazioni depot di buprenorfina faciliterebbero la possibilità di dare continuità al trattamento e di prevenire la ricerca da parte del paziente di soluzioni alternative indotta dai sintomi astinenziali.
- *Riduzione degli errori di dispensazione della terapia.* Nella fase di dispensazione di terapie orali l'operatore sanitario deve gestire una serie di delicate attività consequenziali che possono favorire errori; tale rischio si riduce notevolmente con la formulazione BPN depot.
- *Riduzione delle possibili controversie medico-legali.* Nelle comunità terapeutiche i trattamenti farmacologici vengono affidati al paziente o a terzi, su delega del paziente stesso, e assunti con la supervisione dell'operatore. Un eventuale disallineamento tra la terapia dispensata e quanto effettivamente somministrato potrebbe generare delle controversie di natura medico-legale. Aspetto che verrebbe ridotto quasi del tutto con l'impiego di formulazioni depot di buprenorfina.

Aspetti economici

Tra i vantaggi e le opportunità offerte dalla formulazione depot di buprenorfina in termini di impatto economico per il sistema, si citano:

- *Risparmio di tempo dedicato ad attività di dispensazione delle terapie a favore di altre attività assistenziali.* Il tempo dedicato ad allestire e dispensare le terapie può essere dedicato ad altre attività. Tale risparmio è massimo in uno scenario di somministrazione con supervisione da parte dell'operatore (assenza di affidamento della terapia) (Ferey *et al.*). Nel caso del setting carcerario si risparmia anche il tempo legato all'accompagnamento del detenuto da parte degli agenti penitenziari (Terrail *et al.*, Wright *et al.*, Stover *et al.*, Little *et al.*).
- *Risparmio di costi a medio-lungo termine generato da economie di scala all'aumentare dell'utilizzo della BPN depot.* Il risparmio economico è direttamente proporzionale all'implementazione dell'utilizzo della formulazione depot di buprenorfina come evidenziato in diversi studi (Terrail *et al.*, Wright *et al.*, Stover *et al.*, Ling *et al.*, Ferey *et al.*).
- *Risparmio del costo del monitoraggio del drug test specifico per la buprenorfina.* L'utilizzo della formulazione depot a base di buprenorfina, garantendo la certezza dell'assunzione della dose prescritta, consente di escludere tale principio attivo dagli screening tossicologici che vengono effettuati per il monitoraggio dei trattamenti.
- *Riduzione dei costi complessivi socio-sanitari.* Il fenomeno della dipendenza da sostanza psicoattive, secondo le stime fornite da OISED, genera un costo annuo per il Paese pari a € 7,0 mld.

L'assistenza sanitaria di tali utenti, ovvero la loro gestione presso i servizi specialistici ambulatoriali, le strutture ospedaliere, gli accessi e i ricoveri nelle strutture residen-

ziali e semiresidenziali, gli accessi al Pronto Soccorso, rappresenta meno di un quarto del costo complessivo (22,7%); il 57,0% del costo totale è attribuito agli Esiti, ovvero alla gestione e al decesso per patologie, quali HCV, HIV, AIDS, spesso associate all'utilizzo di sostanze psicotrope; il restante 20,3% è associato alla gestione degli illeciti amministrativi e reati penali connessi alla violazione degli artt. 73 e 74 del DPR 309/90, nonché alla gestione in carcere dei detenuti.

L'introduzione di soluzioni finalizzate a garantire un'aderenza alla terapia, comporta un risparmio complessivo per il Paese: per ogni euro speso in ambito sanitario se ne risparmiano quattro per il Paese (Rapporto OISED).

Tab. 1 - Key points clinici, organizzativi ed economici della BPN depot nel trattamento della dipendenza da oppiacei

<i>Aspetti clinici</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Certezza dell'assunzione della terapia. • Azzeramento della diversione e misuse. • Flessibilità/intercambiabilità delle formulazioni farmaceutiche. • Potenziale riduzione del rischio di overdose. • Maggiore stabilità nel periodo di copertura del trattamento farmacologico. • Migliore ritenzione in trattamento. • Riduzione dello stigma. • Miglioramento della qualità della vita dei pazienti.
<i>Aspetti gestionali/organizzativi</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Facilitare l'accesso a misure alternative alla detenzione e fruizione di altri benefici di legge. • Miglioramento del risk management. • Riduzione del tempo dell'operatore per la somministrazione delle terapie. • Riduzione della richiestività tra l'operatore ed il paziente nella fase di dispensazione della terapia. • Facilitazione dello stoccaggio dei farmaci. • Evitare interruzione della terapia in caso di messa in libertà quando i Ser.D. sono chiusi. • Riduzione degli errori di dispensazione della terapia. • Riduzione delle possibili controversie medico-legali.
<i>Aspetti economici</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Risparmio di tempo dedicato ad attività di dispensazione delle terapie a favore di altre attività assistenziali. • Riduzione dei costi dei servizi a medio-lungo termine. • Risparmio del costo del monitoraggio del drug test specifico per la buprenorfina. • Riduzione dei costi complessivi socio-sanitari per il Paese.

Conclusioni

Dall'analisi effettuata è emerso come la formulazione BPN depot rappresenti un'importante nuova opportunità terapeutica per il trattamento del DUO, con indubbi vantaggi in termini di miglioramento dell'aderenza al trattamento, riduzione dei fenomeni di diversione e *misuse*, e miglioramento in termini di qualità della vita dei pazienti. Tali aspetti hanno dei risvolti negli ambiti organizzativi/gestionali ed economici per i servizi delle dipendenze e per il Paese (Tabella 1).

Al miglioramento dell'aderenza al trattamento potrebbe associarsi anche un aumento anche della sicurezza, per gli utenti con conseguenti implicazioni a livello sanitario (riduzione degli accessi al pronto soccorso, delle ospedalizzazioni do-

vute ad overdose, ecc.) e giudiziario. L'entità di tali effetti è evidentemente maggiore se si prendono in considerazione soggetti più a rischio e/o fragili, quali ad esempio i detenuti presenti nella struttura carceraria o quelli che vengono rilasciati e coloro che vengono dimessi da ambienti protetti quali da esempio le comunità terapeutiche.

Inoltre, questa nuova formulazione permetterebbe di personalizzare maggiormente il trattamento farmacologico, rispettando anche esigenze di qualità di vita dei pazienti, favorendo l'accesso di nuovi pazienti. Considerando che ad oggi i soggetti in trattamento sono appena il 20% dei consumatori abituali si comprende come una maggiore attrattività dei Ser.D. possa essere un fattore importante da perseguire come intervento di sanità pubblica.

Tale formulazione potrebbe rappresentare una opportunità anche per gli utenti già in carico, che potrebbero migliorare la loro qualità della vita, trattandosi prevalentemente di popolazione in età attiva (lavoratori, ecc.), con una conseguente riduzione dei costi diretti non sanitari da essi sostenuti (trasporto per raggiungere la struttura), e di quelli indiretti (perdita di produttività).

L'impossibilità di discontinuare il trattamento farmacologico, insita nella formulazione depot, consentirebbe altresì una personalizzazione della risposta terapeutica, nonché un miglioramento dell'aderenza, anche in situazioni di interruzione di terapia non volontarie, quali ad esempio: messa in libertà dalla detenzione, trasferimenti in comunità terapeutiche, o dimissioni dalle stesse, in giornate in cui i servizi per le dipendenze non sono operativi, o in caso di allontanamento temporaneo dell'utente dal luogo di residenza, ecc.

Accanto ai vantaggi clinici si associano anche quelli organizzativi riguardanti la riduzione di tempo che il personale dedica alla attività di dispensazione e alla supervisione della somministrazione delle terapie quotidiane (con una garanzia di aderenza superiore a quella di uno scenario di affidamento del trattamento al paziente), che può essere quindi impiegato per altre attività di assistenza. Anche in questo caso il risparmio maggiore di tempo si osserva nelle realtà ospitanti soggetti con un profilo di rischio maggiore e/o fragili, quali le carceri, nelle quali è previsto durante la fase di somministrazione delle terapie anche l'affiancamento di un operatore carcerario, ed in realtà in cui non si dispone di operatori sanitari che possano provvedere alla supervisione della assunzione quotidiana della terapia farmacologica (comunità terapeutiche).

In termini economici, la messa in campo di un'azione a livello sanitario, finalizzata ad aumentare l'aderenza al trattamento, quale è l'introduzione della nuova formulazione depot, pur comportando un aumento della spesa iniziale, genera dei risparmi complessivi per il Paese, con un rapporto 1 a 4, in termini di costi associati agli esiti della dipendenza da sostanze psicoattive, alla gestione degli aspetti amministrativi e penali connessi alle violazioni degli artt. 73 e 74 del DPR 309/90, alla gestione dei detenuti, ecc.

L'entità dell'impatto economico dell'introduzione di tale soluzione in una specifica realtà organizzativa non può prescindere da un'analisi dell'organizzazione in essere, dalla tipologia di pazienti in carico, dalla distribuzione della stessa per tipo di trattamento e per modalità di dispensazione delle terapie farmacologiche (assunzione supervisionata, affidamento della terapia da una settimana a 28 giorni, ecc.). Attività

di *Health Technology Assessment* realizzate a livello micro (azienda sanitaria), limitatamente ai domini organizzativi ed economici, potrebbero rappresentare un valido strumento finalizzato a quantificarne l'effettivo impatto in una specifica realtà, anche in termini di costo-efficacia.

In conclusione, l'introduzione di una nuova soluzione terapeutica nella pratica clinica richiede la definizione e/o l'aggiornamento dei modelli organizzativi, a livello nazionale e locale, finalizzati sia ad inserire la stessa nel percorso di cura del paziente, anche al fine di garantire un'equità di accesso al trattamento nelle diverse realtà e nei diversi setting assistenziali. Inoltre, conseguentemente all'aggiornamento di tali modelli, sarebbe auspicabile promuovere un adeguamento dei flussi informativi (ed informatici) tra i diversi setting assistenziali coinvolti, al fine di poter monitorare il paziente per tutto il percorso assistenziale.

Riferimenti bibliografici

- Albayaty M., Linden M., Olsson H., Johnsson M., Strandgarden K., Tiberg F. (2017). *Pharmacokinetic Evaluation of Once-Weekly and Once-Monthly Buprenorphine Subcutaneous Injection Depots (CAM2038) Versus Intravenous and Sublingual Buprenorphine in Healthy Volunteers Under Naltrexone Blockade: An Open-Label Phase 1 Study*.
- Davoli M., Bargagli A., Perucci C., Schifano P., Valeria Belleudi V., Hickman M., Salamina G., Diecidue R., Vigna-Taglianti F., Faggiano F., VEdeTTE Study Group (2007). *Risk of fatal overdose during and after specialist drug treatment: the VEdeTTE study, a national multi-site prospective cohort study*. Doi: 10.1111/j.1360-0443.2007.02025.
- D'Angela D., Lucchini A. *Rapporto OISED 2023*.
Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio, Relazioni annuali (anni vari).
- Dunlop A.J., White B., Roberts J., Cretikos M., Attalla D., Ling R., Searles A., Mackson J., Doyle M.F., McEntyre E., Attia J., Oldmeadow C., Howard M.V., Murrell T., Haber P.S., Lintzeris N. (2021). *Treatment of opioid dependence with depot buprenorphine (CAM2038) in custodial settings*.
- EMA - Buvidal Public Assessment Report. www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/buvidal-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- Frost M., Bailey G., Lintzeris N., Strang J., Dunlop A., Nunes E., Jansen J.B., Frey L.C., Weber B., Haber P., Oosman S., Kim S., Tiberg F. (2019). *Long-term safety of a weekly and monthly subcutaneous buprenorphine depot (CAM2038) in the treatment of adult out-patients with opioid use disorder*.
- Gross G., Conroy S., Leonardi C., Meroueh F., Antolin J.M., Somaini L. (2021). *Reducing opioid dependence therapy risk in the prison system and the use of extended-release buprenorphine as an additional treatment option: A consensus statement*.
- Ling R., White B., Roberts J., Cretikos M., Howard M.V., Haber P.S., Lintzeris N., Reeves P., Dunlop A.J., Searles A. (2022). *Depot buprenorphine as an opioid agonist therapy in New South Wales correctional centres: a costing model*.
- Little S., White B., Moensted M., Butler K., Howard M., Roberts J., Dunlop A. (2023). *Health and correctional staff acceptability of depot buprenorphine in NSW prisons*.
- Lofwall M.R., Walsh S.L., Nunes E.V., Bailey G.L., Sigmon S.C., Kampman K.M., Frost M., Tiberg F., Linden M., Sheldon B., Oosman S., Peterson S., Chen M., Kim S. (2018). *Weekly and Monthly Subcutaneous Buprenorphine Depot Formulations vs Daily Sublingual Buprenorphine With Naloxone for Treatment of Opioid Use Disorder*.
- Merrall E., Kariminia A., Binswanger I.A., Hobbs M.S., Farrell M., Mardsen J., Hutchinson S.J., Bird S.M. (2010). *Meta-analysis of drug-related deaths soon after release from prison*.
- Middleton L. et al. (2019). *Improved recovery outcomes with injectable prolonged-release buprenorphine in an opioid agonist therapy clinic in Glasgow*.
- Ministero della Salute, Flusso informativo SIND (anni vari).
- Neale J., Tompkins C.N.E., McDonald R., Strang J. (2018). *Implants and depot injections for treating opioid dependence: Qualitative study of people who use or have used heroin*. *Drug Alcohol Depend.*, 189: 1-7.
- Parida S., Carroll K.M., Petrakis I.L., Sofuoglu M. (2019). *Buprenorphine treatment for opioid use disorder: Recent progress*. *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.*, 12: 791-803.
- Reimer J., Wright N., Somaini L., Roncero C., Maremmani I., Mckeganey N., Littlewood R., Krajci P., Alho A., D'Agnone O. *The Impact of Misuse and Diversion of Opioid Substitution Treatment Medicines: Evidence Review and Expert Consensus*.
- Riglietta M. (2020). *Impianto sottocutaneo di buprenorfina: revisione della letteratura sul disturbo da uso di oppiacei*.
- Somaini L., Vecchio S., Corte C., Coppola C., Mahony A., Pitts A., Cutuli M., Orso R., Littlewood R. (2021). *Prolonged-Release Buprenorphine Therapy in Opioid Use Disorder Can Address Stigma and Improve Patient Quality of Life*. Doi: 10.7759/cureus.18513.
- Stover H., Keppler K. (2022). *Opioidsstitutionsbehandlung im Justizvollzug: Der Vergabeaufwand von Buprenorphin-Depot im Vergleich zu anderen Substitutionsmedikamenten – eine gesundheitsökonomische Modellrechnung*.
- Terrail N., Baffert S., Meroueh F. (2023). *Analyse d'impact budgétaire de l'utilisation de la buprénorphine à libération prolongée en milieu carcéral*.
- Tiberg F., Johnsson M. (2011). *Drug delivery applications of non-lamellar liquid crystalline phases and nanoparticles*.
- Tiberg F., Johnsson M., Jankunec M., Barauskas J. *Phase Behavior, Functions, and Medical Applications of Soy Phosphatidylcholine and Diglyceride Lipid Compositions*.
- Tompkins C.N.E., Neale J., Strang J. (2019). *Opioid users' willingness to receive prolonged-release buprenorphine depot injections for opioid use disorder*.
- Walsh S., Comer S.D., Lofwall M.R., Vince B., Naama Levy-Cooperman N, Kelsh D., Coe M.A., Jones J.D., Nuzzo P.A., Tiberg F., Sheldon B., Kim S. (2017). *Effect of Buprenorphine Weekly Depot (CAM2038) and Hydromorphone Blockade in Individuals With Opioid Use Disorder A Randomized Clinical Trial*.
- Wright N., D'Agnone O., Krajci P., Littlewood R., Alho A., Reimer J., Roncero C., Somaini L., Maremmani I. (2015). *Addressing misuse and diversion of opioid substitution medication: guidance based on systematic evidence review and real-world experience*.
- Wright N., Hard J., Fearn C., Gilman M., Littlewood R., Clegg R., Parimelalagan L., Alam F. (2020). *OUD Care Service Improvement with Prolonged-release Buprenorphine in Prisons: Cost Estimation Analysis*.

Realizzato con il supporto non condizionante di L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.a.