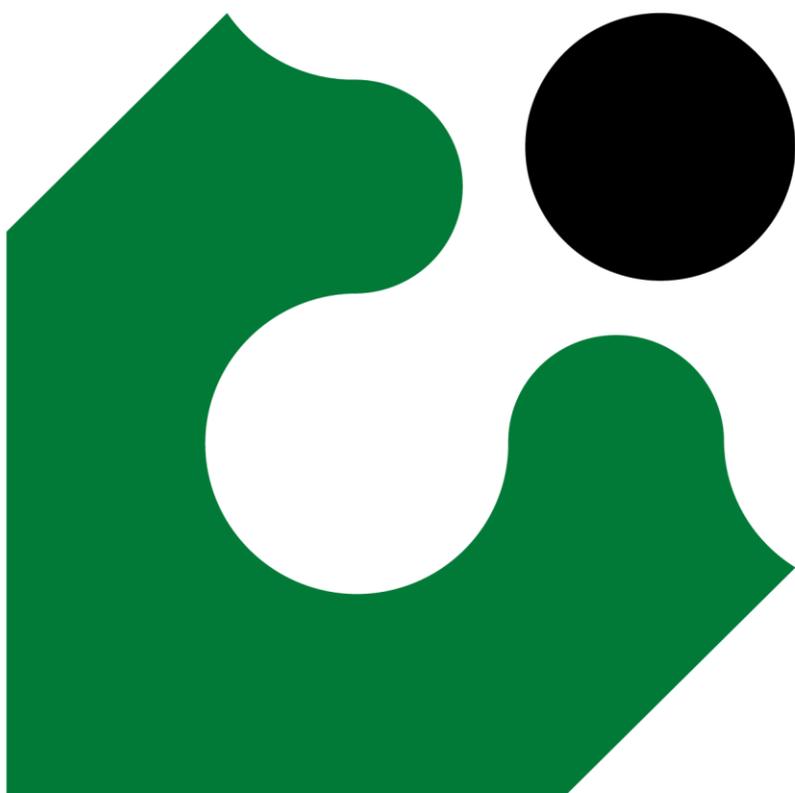


Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

Autore : Giovanna Pepe

**Corso di formazione manageriale
per Dirigenti di Struttura Complessa**

2021-2022



Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

Corso di formazione manageriale per Dirigenti di Struttura Complessa

DSC 2101/BE

Università degli Studi di Milano

L'AUTORE

Giovanna Pepe, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo di Pavia, gi.pepe@smatteo.pv.it

IL DOCENTE DI PROGETTO

Federico Lega, professore ordinario, Università degli Studi di Milano, Dipartimento SCIBIS

IL RESPONSABILE DIDATTICO SCIENTIFICO

Federico Lega, professore ordinario, Università degli Studi di Milano, Dipartimento SCIBIS

Publicazione non in vendita.
Nessuna riproduzione, traduzione o adattamento
può essere pubblicata senza citarne la fonte.
Copyright® PoliS-Lombardia

PoliS-Lombardia
Via Taramelli, 12/F - 20124 Milano
www.polis.lombardia.it

Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

*A Daniele
che con me ha sognato questo volo
e tenendomi per mano
mi ha insegnato a volare*

Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

INDICE

INTRODUZIONE	8
OBIETTIVI STRATEGICI DEL PROGETTO	10
BENEFICIARI DEL PROGETTO	12
ANALISI DEL CONTESTO TERRITORIALE ED AZIENDALE	13
1.1 Territorio ed epidemiologia	13
1.2 Policlinico San Matteo, Dipartimento Oncologico e Unità Operativa Complessa di Medicina Nucleare	16
Come si legge nel documento pubblico relativo alla Missione e Finalità della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo:	16
ANALISI DEL CONTESTO SPECIFICO (PATOLOGIE NEOPLASTICHE E RADIOFARMACI)	19
1.1 Neoplasie neuroendocrine ed iter approvativo 177Lu-DOTATATE	19
2.1 Neoplasia prostatica e stato approvativo 177Lu-PSMA	21
STUDIO di FATTIBILITA' dell' IMPLEMENTAZIONE	24
1.1 Analisi SWOT della Unità Operativa Complessa di Medicina Nucleare	24
1.2 Piano operativo di Organizzazione del servizio ambulatoriale di terapia	26
RISULTATI ATTESI	31
CONCLUSIONI	32
ALLEGATI	33
RIFERIMENTI NORMATIVI	37
BIBLIOGRAFIA	38
SITOGRAFIA	40

Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

INTRODUZIONE

La terapia radiometabolica, più recentemente e più correttamente indicata quale terapia medico-nucleare o terapia radio-isotopica ed in alcuni casi anche come “radio-ligand-therapy” RLT, ovvero terapia con radio-ligandi), ha rappresentato negli anni un cardine della disciplina medico nucleare, rinsaldando e rinnovando il concetto di “teranostica”.

Con teranostica, parola derivante dalla fusione delle parole terapia e diagnostica, si intende indicare l’incredibile opportunità che la medicina nucleare offre, di poter utilizzare delle caratteristiche biochimiche e molecolari di talune patologie, quale bersaglio identificativo a fini diagnostici e terapeutici.

La medicina nucleare si avvale infatti dell’impiego di radiofarmaci, sostanze disegnate “ad hoc” per tracciare nell’organismo funzioni metaboliche fisiologiche o patologiche.

I radiofarmaci sono per definizione comprensivi di un radioisotopo:

- i radiofarmaci semplici sono costituiti dallo stesso radioisotopo (ad esempio ¹³¹Iodio, ¹²³Iodio, ^{99m}Tecnezio, ¹⁸Ffluoro),
- i radiofarmaci complessi sono formati da una molecola non radioattiva responsabile della “tracciatura metabolica” legata ad un radioisotopo che costituisce quindi il “segnale radioattivo” (ad esempio ¹³¹I-MIBG, ^{99m}Tc-sestamibi, ¹⁸F-FDG, ⁶⁸Ga-DOTA-peptide, ¹⁷⁷Lu-DOTA-peptide).

La peculiare emissione radioattiva degli isotopi li rende impiegabili a scopo solo diagnostico o diagnostico e terapeutico o solo terapeutico. Pertanto vi sono isotopi che possono essere utilizzati con entrambe le finalità, ma anche le così dette coppie teranostiche, ovvero delle coppie di radiofarmaci la cui molecola che “traccia” l’attività metabolica può essere legata in un caso ad un radioisotopo con caratteristiche e finalità diagnostiche e nell’altro ad un radio-isotopo con caratteristiche e finalità terapeutiche, così da avere un radiofarmaco diagnostico ed una sua “controparte” terapeutica [B1].

Ciò consente alla medicina nucleare di studiare una determinata patologia non soltanto in termini di stadiazione, ovvero di estensione e coinvolgimento di distretti anatomici, ma anche dal punto di vista della biodistribuzione e della farmacocinetica del radiofarmaco usato, fornendo preliminarmente informazioni che possono quindi avere una ricaduta in senso terapeutico.

La terapia medico nucleare è un perfetto esempio di target-therapy, di trattamento di precisione ed individualizzato, sempre inscritto in un contesto di standardizzazione e controllo.

Le evidenze cliniche relative all’efficacia dei trattamenti radio-isotopici affondano le radici nei primi trattamenti con radio-iodio per patologie tiroidee e si sono negli anni arricchite, grazie a clinical trials mondiali, di nuove indicazioni, prevalentemente in ambito oncologico.

La Radio-Ligand Therapy è uno degli esempi più innovativi e promettenti della medicina di precisione che, utilizzando le sempre più approfondite conoscenze dei meccanismi biologici delle malattie oncologiche (ma anche non oncologiche), mira allo sviluppo di trattamenti più mirati ed efficaci, inserendosi in questo scenario con la potenzialità di giocare un ruolo decisivo nella cura delle malattie, ma anche nel miglioramento della qualità della vita dei Pazienti, intesa non solo in termini di sopravvivenza, ma anche di sopravvivenza libera da malattia o da progressione di malattia e minori tossicità ed impegno clinico [B2, B3].

Tuttavia, nonostante i risultati entusiasmanti e gli sviluppi, in particolare degli ultimi venticinque anni, esistono delle storiche difficoltà nella diffusione ed erogazione di questi trattamenti, in relazione alle condizioni richieste per eseguire queste terapie.

Il tipo di radioisotopo impiegato e le attività (ovvero le quantità di radiofarmaco) da somministrare possono infatti imporre che il trattamento sia da eseguire unicamente in degenze “protette”, con delle

Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

stanze isolate, dotate di pareti e soffitti piombati e con servizi igienici collegati ad un impianto dedicato.

Non tutti i centri ospedalieri, anche quelli di maggiore rilievo, sono stati dotati in passato di degenze protette per i trattamenti di medicina nucleare, determinando una forma di limitazione di accesso ai trattamenti che, per lungo tempo non ha destato il giusto interesse, viste le indicazioni cliniche storicamente di nicchia.

Più recentemente, proprio l'emergere di nuove strategie di trattamento radio-isotopico per patologie con un maggiore impatto clinico, ha riportato la terapia medico nucleare sotto i giusti riflettori ed ampliandone gli orizzonti.

Ciò è stato di ulteriore stimolo a delle rivalutazioni ed approfondimenti in campo radio-protezionistico, con la finalità di studiare la fattibilità di alcuni trattamenti in contesti organizzativi che non prevedano il ricovero classico, sempre nel rispetto dei principi di giustificazione, ottimizzazione e limitazione di dose.

La vera novità è arrivata in campo normativo con l'entrata in vigore del D.Lgs. 101/2020 che ha recepito la direttiva europea 2013/59/Euratom ed abroga e sostituisce sia il D.Lgs 230/95 e smi sia il D.Lgs 187/00, facendo confluire in un unico dispositivo legislativo le norme fondamentali che disciplinano sia le esposizioni mediche sia le esposizioni professionali e della popolazione, introducendo una modificazione nell'autorizzazione alle modalità di erogazione di alcune terapie medico-nucleari (Art 159 e 160), che sta per configurarsi come una vera "rivoluzione" [N1].

Fino ad oggi nel panorama delle medicine nucleari italiane, la non disponibilità delle stanze di degenza ha determinato anche un allontanamento dalle applicazioni terapeutiche da parte degli specialisti.

Se da un lato gli sviluppi nelle indicazioni cliniche sono stati lo spunto culturale a recuperare interesse verso la terapia radioisotopica, gli aggiornamenti legislativi impongono una riflessione sulla possibilità che oggi ci viene offerta concreta, di non farci trovare impreparati rispetto alla domanda clinica che potrà investirci nei prossimi anni.

Iniziare ora quindi a ideare ed organizzare negli spazi di sola diagnostica, delle aree in cui poter effettuare dei trattamenti in regime ambulatoriale, rappresenta un ampliamento della visione della nostra disciplina e la creazione di una rete professionale, entro cui erogare questi trattamenti, riaccende la sensibilità verso una più fruibile accessibilità alle cure, rinsaldando il concetto Costituzionale della Salute come bene di diritto pubblico.

Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

OBIETTIVI STRATEGICI DEL PROGETTO

La nuova possibilità di eseguire alcune tipologie di terapia medico-nucleare in un contesto ambulatoriale o di day-hospital, è, come anticipato nell'introduzione, di ispirazione per questo elaborato.

La UOC di Medicina Nucleare della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia consta attualmente di sole sale diagnostiche (sia PET-TC sia Scintigrafiche), non disponendo quindi di una degenza protetta.

La realtà del Policlinico San Matteo è vivace sia per la tradizione storica clinica, sia per la rinsaldata importanza in campo della ricerca, sia per la presenza dell'Università degli Studi di Pavia.

Nella provincia di Pavia non sono inoltre presenti strutture ospedaliere in grado di eseguire questi trattamenti, determinando la necessità di spostamento dei Pazienti verso altre province limitrofe od in taluni casi oltre i confini regionali.

Il panorama che si sta schiudendo sulla terapia medico-nucleare è quello di un ampliamento dei numeri di Pazienti per i quali sono indicati trattamenti di questo genere, il che potrebbe vedere nel breve-medio termine una forma di saturazione delle strutture che erogano questa tipologia di terapia, con conseguenti allungamenti delle liste di attesa e perdita di efficacia degli stessi trattamenti se non effettuati nelle tempistiche necessarie.

Con questo lavoro si vuole analizzare le possibilità di organizzare entro la nostra UOC un modulo operativo di terapia radio metabolica ambulatoriale od in day-hospital, inserito in una rete territoriale con altri centri di medicina nucleare dotati o no di degenza protetta.

Strutturalmente il reparto diagnostico della medicina nucleare risponde a tutti i richiedimenti normativi per la manipolazione e somministrazione di radiofarmaci ed anche il personale che vi lavora è inquadrato secondo normativa.

Si tratterebbe quindi di riformulare l'offerta ai Pazienti, integrandola con alcuni trattamenti, nello specifico quelli per il quali è possibile la somministrazione dei radiofarmaci al di fuori di degenze protette, senza necessità di modificare strutturalmente il reparto e senza immediate modificazioni di organico, ma con la previsione di un verosimile ampliamento futuro.

Nello specifico si valuterà:

- la possibilità d'implementazione delle terapie già approvate, con radiofarmaci marcati con l'isotopo radioattivo ^{177}Lu (Beta e Gamma emettitore)
- le prospettive future di implementazione di terapie in via di approvazione, con radiofarmaci marcati con l'isotopo radioattivo ^{177}Lu

La gestione del nuovo modulo organizzativo non dovrà però essere slegata dal contesto più ampio delle medicine nucleari con degenza, ovvero sarà necessaria la creazione di una rete in cui offrire ai Pazienti una continuità di cure, garantendo nei casi clinicamente più severi la possibilità di ricovero presso altre strutture e, nei casi gestibili routinariamente senza ricovero, trattamento senza ricovero ordinario.

Il progetto consta quindi di due livelli di obiettivi operativi:

- un livello locale di integrazione delle nuove prestazioni terapeutiche presso la UOC, secondo un modello organizzativo nuovo
- un livello territoriale con la creazione di una rete per la condivisione dei casi clinici e delle professionalità.

Vi è inoltre un obiettivo di crescita delle prestazioni diagnostiche quale "ricaduta" del follow-up richiesto dai trattamenti.

Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

Infine sono già delineabili le premesse per ulteriori obiettivi di carattere scientifico, didattico-formativo e di collaborazione:

- possibilità di entrare in trials clinici multicentrici
- possibilità di formare medici specializzandi in rete formativa
- possibilità di condividere con altre realtà ospedaliere il progetto per il confronto tra varie strutture e territori e l'eventuale sinergia nella creazione di un progetto unico a respiro nazionale.

Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

BENEFICIARI DEL PROGETTO

Sono da intendersi “beneficiari” del progetto:

- i Pazienti che potranno avere accesso ad un servizio finora non presente nel territorio pavese e contare su una rete clinico-professionale in grado di garantire multidisciplinarietà ed alta specializzazione
- i medici specialisti della UOC che potranno approfondire e mettere in pratica le loro conoscenze in ambito terapeutico, finora non “messe a fuoco” per la mancanza di una degenza dedicata, e potranno interagire direttamente o mediante collegamenti a distanza con i colleghi delle strutture “in rete” condividendo casi clinici ed expertise
- i professionisti sanitari non medici della UOC che potranno ampliare le loro competenze professionali ed assistenziali, al di là della sola attività di diagnostica
- il Policlinico San Matteo, in qualità di Ospedale per l’ulteriore differenziazione nelle risposte ai bisogni di salute della popolazione e, quale IRCCS, per l’ampliamento del panorama scientifico, potendo condividere nuovi dati sui trattamenti medico-nucleari ed interagendo a livello territoriale locale e nazionale
- il sistema ospedaliero/territoriale che potrà vedere una riduzione degli accessi per le terapie oncologiche “classiche” o per le tossicità che queste spesso comportano, con un vantaggio in sostenibilità.

ANALISI DEL CONTESTO TERRITORIALE ED AZIENDALE

1.1 Territorio ed epidemiologia

La Provincia di Pavia è una provincia italiana della Lombardia di 534 211 abitanti; si estende nella porzione sud-occidentale della Lombardia e confina con le regioni Piemonte ad ovest ed Emilia Romagna a sud, con la provincia di Lodi a est e con la provincia di Milano a nord. Il territorio provinciale è tagliato, da ovest verso est, dal Fiume Po e, da nord-ovest verso sud-est, dal Fiume Ticino: i due fiumi lo dividono in tre aree geografiche distinte: la Lomellina a ovest, il Pavese a est e l'Oltrepo a sud.

La provincia di Pavia consta di una superficie di 2.964,7 Km².

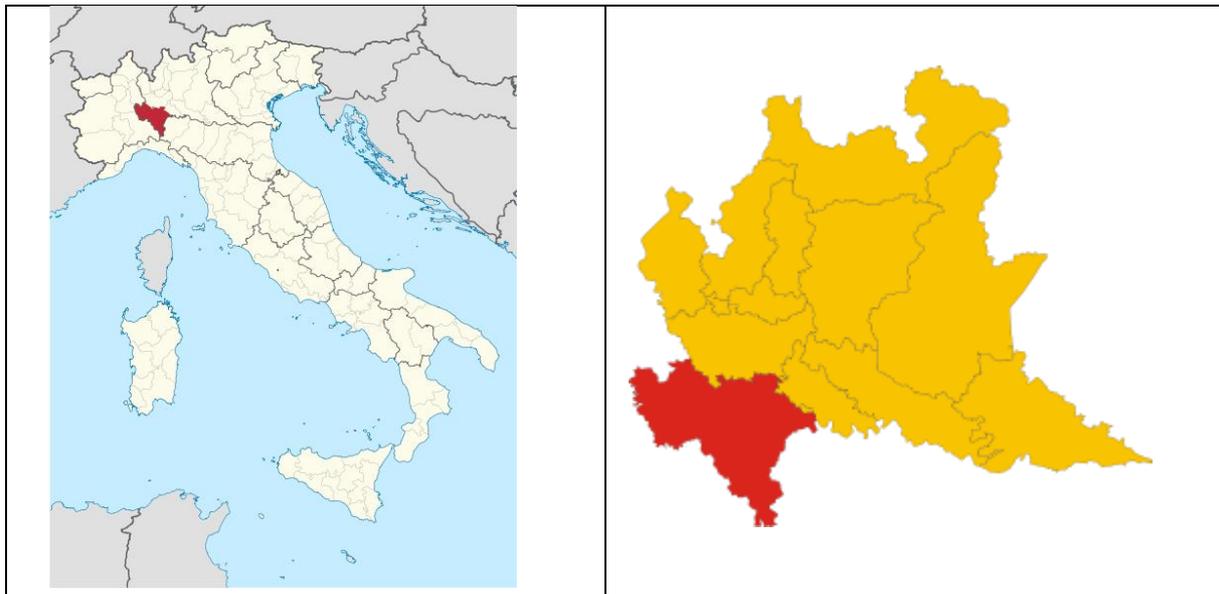
Dal punto di vista morfologico si qualifica come [W1]:

74,1% territorio pianeggiante

16,2% territorio collinare

9,8% territorio montano

Figura 1



Sul territorio sono presenti varie strutture sanitarie ospedaliere ed istituti di ricovero e cura a carattere scientifico elencati in tabella1 [W2], delle quali solamente il Policlinico San Matteo e l'Istituto Maugeri a Pavia sono dotati di una unità operativa di medicina nucleare, in entrambi i casi unicamente con spazi diagnostici.

Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

Tabella 1

Ospedali e Strutture Sanitarie categoria Strutture di Ricovero e Cura a carattere Scientifico, della provincia di Pavia

Nome	Indirizzo
AZIENDA SOCIO SANITARIA TERRITORIALE DI PAVIA	
AZIENDA SOCIO SANITARIA TERRITORIALE DI PAVIA	V.LE REPUBBLICA 34 - 27100 - PAVIA
OSPEDALE CARLO MIRA - CASORATE PRIMO	VIA DELL'ORTO, 99 - 27022 - CASORATE PRIMO
OSPEDALE CIVILE DI VIGEVANO	CORSO MILANO, 19 - 27029 - VIGEVANO
OSPEDALE S. MARTINO - MEDE	VIA DEI MILLE, 23 - 27035 - MEDE
OSPEDALE ASILO VITTORIA - MORTARA	STRADA PAVESE, 1013 - 27036 - MORTARA
NUOVO OSPEDALE DI BRONI STRADELLA	VIA ACHILLI, 3 - 27049 - STRADELLA
OSPEDALE SS. ANNUNZIATA - VARZI	VIA REPETTI, 2 - 27057 - VARZI
OSPEDALE CIVILE DI VOGHERA	VIA VOLTURNO, 14 - 27058 - VOGHERA
VECCHIO OSPEDALE ARNABOLDI - BRONI	VIA EMILIA, 351 - 27043 - BRONI
CASA DI CURA LA CITTADELLA SOCIALE SRL	
LA CITTADELLA SOCIALE SRL	VIA AVANZA, 8 - 27037 - PIEVE DEL CAIRO
CASA DI CURA VILLA ESPERIA S.P.A.	
CASA DI CURA VILLA ESPERIA S.P.A.	VIALE DEI SALICI, 35 - FR. SALICE TERME - 27052 - GODIASCO
FONDAZIONE ISTITUTO NEUROLOGICO C. MONDINO	
FONDAZIONE ISTITUTO NEUROLOGICO NAZIONALE CASIMIRO MONDINO	VIA MONDINO, 2 - 27100 - PAVIA
ISTITUTI CLINICI DI PAVIA E VIGEVANO SPA	
ISTITUTO DI CURA CITTA' DI PAVIA	VIA PARCO VECCHIO, 27 - 27100 - PAVIA
ISTITUTO CLINICO BEATO MATTEO	CORSO PAVIA, 84 - 27029 - VIGEVANO
ISTITUTI CLINICI SCIENTIFICI MAUGERI SPA SB	
CENTRO MEDICO DI PAVIA - MAUGERI	VIA MAUGERI, 10/10 A - 27100 - PAVIA
CENTRO MEDICO DI MONTECANO - MAUGERI	VIA PER MONTECANO, 35 - 27040 - MONTECANO
ISTITUTO SCIENTIFICO DI PAVIA - SEDE DI VIA BOEZIO	VIA S. BOEZIO, 28 - 27100 - PAVIA
I.R.C.C.S. FONDAZIONE POLICLINICO SAN MATTEO	
POLICLINICO SAN MATTEO	VIALE GOLGI, 19 - 27100 - PAVIA
PRESIDIO DI BELGIOIOSO	VIA F. CAVALLOTTI, 123 - 27011 - BELGIOIOSO

La patologia tumorale è, in provincia di Pavia come in Italia ed in tutti i paesi occidentali, una importante e significativa voce tra le principali patologie incidenti e come causa di morte (prima causa di morte negli uomini e seconda nelle donne in Italia) [B4].

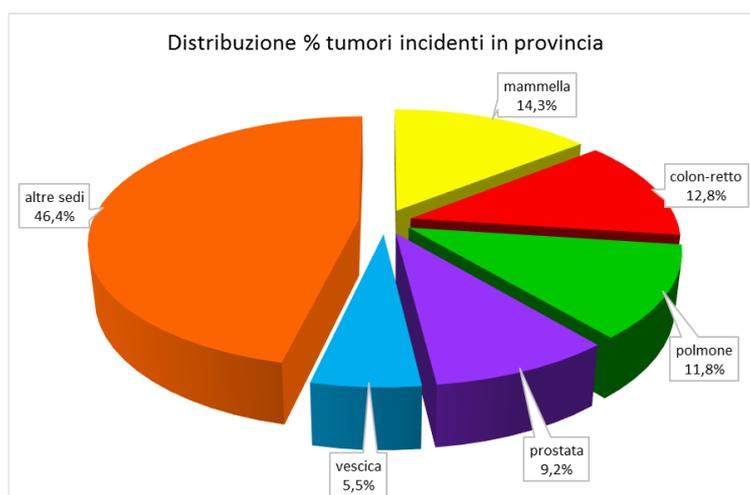
Nella Figura 2 è riportata la distribuzione percentuale delle prime cinque sedi tumorali del periodo negli anni tra 2003 e 2014. In particolare, i tumori incidenti con maggior frequenza sono localizzati alla mammella (14,3%), al colon-retto (12,8%), ai polmoni-bronchi (11,8%), alla prostata (9,2%) e vescica

Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

(5,5%); tale dato è in accordo con quanto riportato nei report "I numeri del Cancro in Italia" - AIRTUM AIOM [W3].

Figura 2 [tratta da B4]

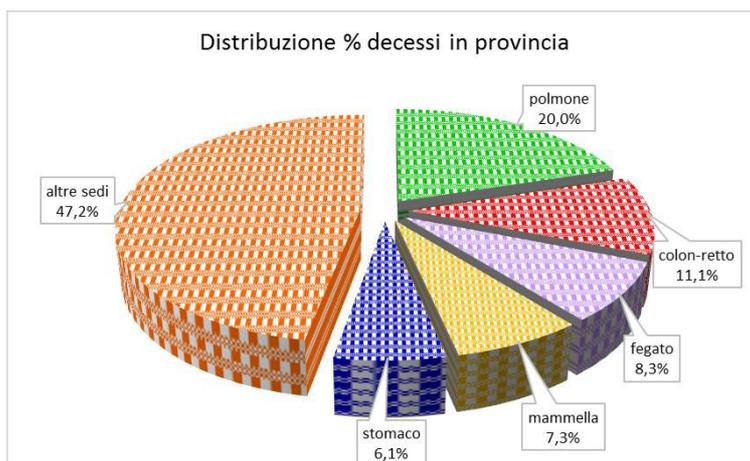
Distribuzione percentuale dei cinque tumori incidenti più frequenti (esclusi carcinomi della cute) nella provincia di Pavia (Anni 2003-2014)



Nello stesso periodo 2013-2014, come mostrato in figura 3, le cause di decesso riscontrate più frequentemente sono i tumori al polmone (20,0%), al colon-retto (11,1%), al fegato (8,3%), alla mammella (7,3%) ed allo stomaco (6,1%).

Figura 3 [tratta da B4]

Distribuzione percentuale dei cinque tumori più frequenti per decesso (esclusi carcinomi della cute) nella provincia di Pavia (Anni 2003-2014)



L'invecchiamento è uno dei fattori che può favorire lo sviluppo neoplastico determinando un aumento dell'incidenza tumorale legata all'età.

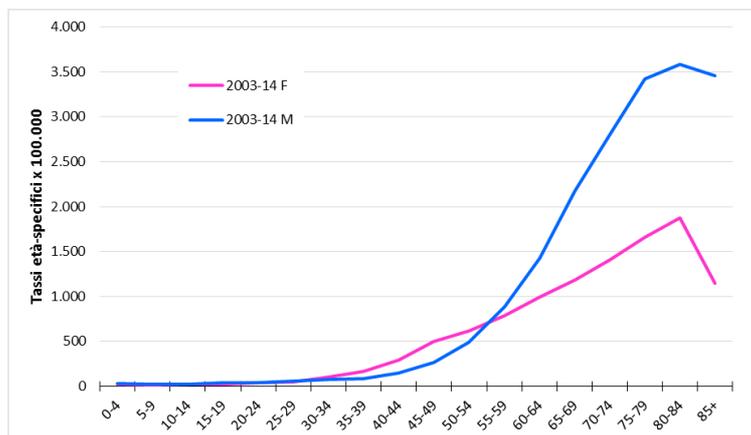
Da un confronto delle incidenze età-specifiche (mostrato in figura 4) si nota un flesso della curva dell'incidenza dei tumori per i maschi verso i 40-44 anni, mentre nelle femmine l'aumento dell'incidenza tumorale si manifesta verso i 30 anni. Nel periodo in osservazione i tumori in età infantile

Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

(0-14 anni) sono meno dello 0,4% del totale dei tumori incidenti nell'anno, fino ai 34 anni sono circa il 2% dei tumori, dai 35 ai 59 anni sono circa il 20%, mentre circa il 77% dei tumori si sviluppa in persone con più di 60 anni. Questo andamento è in accordo con il report AIRTUM 2018.

Figura [tratta da B4]

Tassi d'incidenza età-specifici per sesso per tutti i tumori (esclusi carcinomi della cute) anni 2003-2014



Da un confronto tra i tassi standardizzati relativi ai tumori incidenti di tutti gli anni in esame, si rileva che nella provincia di Pavia, sia per i maschi che per le femmine, i tassi standardizzati d'incidenza della maggior parte dei tumori (esclusi i carcinomi della cute) sono significativamente più alti rispetto a quelli del Nord Italia.

1.2 Policlinico San Matteo, Dipartimento Oncologico e Unità Operativa Complessa di Medicina Nucleare

Come si legge nel documento pubblico relativo alla Missione e Finalità della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo:

«La **mission** della Fondazione è perseguire, secondo standard di eccellenza, qualità e appropriatezza, la ricerca, prevalentemente clinica e traslazionale, nel campo biomedico e in quello dell'organizzazione e gestione dei servizi sanitari, unitamente a prestazioni di ricovero e cura di alta specialità.

La Fondazione si caratterizza per la propria realtà polispecialistica e multidisciplinare e per la forte vocazione all'integrazione di ricerca scientifica, assistenza e didattica, tanto nelle Strutture di diagnosi e cura quanto nei Laboratori di ricerca, in un contesto di coordinamento funzionale e/o strutturale.

Provvede quindi:

- al ricovero e alla cura di persone affette da patologie acute e croniche e a soddisfare i bisogni della popolazione, mediante l'erogazione di prestazioni e servizi di diagnosi, cura e riabilitazione, in relazione alle risorse assegnate e alla dotazione tecnologica disponibile, integrate con le attività di ricerca biomedica e clinica;
- alla ricerca corrente, definita dal riconoscimento IRCCS quale attività di ricerca scientifica diretta a sviluppare la conoscenza nell'ambito della biomedicina e della sanità pubblica, nonché alla ricerca finalizzata, quale attività di ricerca scientifica attuata attraverso specifici progetti e diretta al raggiungimento dei particolari e prioritari obiettivi, biomedici e sanitari, individuati dal Piano Sanitario Nazionale.

La Fondazione programma l'attività di ricerca, coerentemente con il programma di ricerca sanitaria e con gli atti di programmazione regionale in materia, privilegiando i progetti eseguiti in rete e quelli sui

Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

quali possono aggregarsi più Enti, anche al fine di evitare duplicazioni di attività e dispersione dei finanziamenti.

Svolge parte attiva, in stretta relazione con il Ministro della Salute, con la Regione Lombardia e tramite gli organismi istituzionali, alla definizione degli orientamenti, alla valutazione delle attività sanitarie, alla promozione delle sperimentazioni, al fine di contribuire efficacemente all'applicazione delle cure e degli interventi complessi, così come pone le proprie strutture e organismi a contribuire, in coerenza con la propria qualificazione, per ogni occorrenza del Servizio Sanitario Regionale.

Sviluppa, inoltre, quale compito istituzionale, la promozione e la partecipazione attiva e diretta alle attività di didattica, di formazione, di qualificazione professionale e scientifica, di addestramento del personale medico e non medico e di tutti i ruoli previsti dal Servizio Sanitario Nazionale. La Fondazione svolge, in particolare, attività di alta formazione nell'ambito delle discipline ed attività di riferimento. A tal fine, promuove e/o collabora a iniziative di scambio culturale e scientifico con Strutture, pubbliche e private, nonché con altri Paesi della comunità mondiale, tramite l'organizzazione e la partecipazione ad incontri scientifici, convegni e stage, sia all'estero, sia presso la Fondazione. Attua, in particolare, Piano di Organizzazione Aziendale Strategico misure idonee di collegamento e sinergia con altre Strutture di ricerca e di assistenza sanitaria, pubbliche e private, con le Università, con Istituti di riabilitazione e con analoghe Strutture a decrescente intensità di cura, avvalendosi, principalmente, delle reti di cui all'art. 43 della citata L. n. 3/2003, all'interno delle quali realizzare comuni progetti di ricerca, praticare comuni protocolli di assistenza, operare la circolazione delle conoscenze e del personale, con l'obiettivo di garantire al Malato le migliori condizioni assistenziali e le terapie più avanzate, nonché le ricerche pertinenti.» [W4]

Il Dipartimento di Oncologia-Ematologia si propone quale *mission* il raggiungimento dell'eccellenza nel campo della prevenzione, della diagnosi e della cura dei tumori e delle malattie ematologiche attraverso l'innovazione organizzativa e gestionale e lo sviluppo della ricerca clinico scientifica in un contesto di costante attenzione alla qualità del servizio erogato alle persone assistite [W5].

Il Dipartimento è costituito dalle seguenti Unità Organizzative:

- UOC Ematologia
- UOC Fisica Sanitaria
- UOC Dietetica e Nutrizione Clinica
- UOC medicina Nucleare
- UOC Oncologia
- UOC Radioterapia

Inoltre la realtà locale si arricchisce e amplia sul territorio con il Dipartimento Interaziendale Provinciale Oncologico (DIPO) che svolge un ruolo di collegamento e interazione tra tutti i soggetti che si occupano di patologia oncologica in Provincia di Pavia, secondo i principi della interdisciplinarietà orientata al paziente. Il DIPO [N2] è un organismo di ruolo funzionale, la cui operatività non dipende da rapporti gerarchici, ma dalla responsabilità, dalla collaborazione e dall'impegno delle Istituzioni e dei professionisti che ne fanno parte e concorre al raggiungimento degli obiettivi generali indicati da Regione Lombardia in ambito oncologico tra cui: la riduzione della mortalità specifica per neoplasie maligne, il miglioramento dell'assistenza al paziente oncologico e della qualità di vita dello stesso. Persegue, anche grazie all'innalzamento della qualità complessiva delle cure e ad iniziative di prevenzione attuate con interventi mirati, il miglioramento dell'organizzazione mediante un'integrazione funzionale dei settori che si occupano di oncologia.

Le finalità del Dipartimento oncologico sono, in particolare, le seguenti:

- Integrare e promuovere le attività di prevenzione e promozione della salute, diagnosi, cura e riabilitazione in campo oncologico presenti sul territorio, identificando percorsi che facilitino l'accesso dei pazienti alle diverse realtà specialistiche, fornendo un'equa possibilità di accesso ed uniforme efficacia delle prestazioni sanitarie a tutti i cittadini.
- Attuare e diffondere il modello organizzativo a rete di unità di patologia attraverso lo sviluppo della Rete Oncologica Lombarda, in modo da facilitare lo scambio di informazioni tra tutti i

Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

- soggetti per offrire al paziente oncologico maggiori garanzie di ricevere cure appropriate attraverso l'adozione di procedure, protocolli e percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali (PDTA) grazie alla collaborazione delle strutture ospedaliere e di assistenza territoriale, i medici di medicina generale e gli specialisti convenzionati, le strutture e i professionisti accreditati.
- Favorire il miglioramento continuo dei processi clinico-assistenziali attraverso: l'accessibilità alle prestazioni oncologiche; l'adeguata informazione al paziente e la sua partecipazione alle decisioni assistenziali terapeutiche ed agli eventuali ambiti di ricerca clinica; il perseguimento di standard tecnologici e organizzativi a valenza interaziendale; la promozione del miglioramento continuo della qualità tecnico-professionale dell'assistenza attraverso lo sviluppo di indicatori di performance, l'organizzazione di audit clinici, l'elaborazione ed il monitoraggio di criteri di priorità clinica nella gestione della domanda di assistenza nei diversi contesti operativi; l'integrazione delle strutture riabilitative e di assistenza in stretta collaborazione con il medico di medicina generale e il pediatra di famiglia mediante il coinvolgimento anche delle risorse del volontariato.
- Contribuire alla razionalizzazione e ottimizzazione della spesa in campo oncologico anche in base ai criteri di "Cost effectiveness", mediante l'adozione di linee guida condivise per la diagnosi e il trattamento delle patologie di competenza definite dalla Rete Oncologica Lombarda.
- Promuovere e contribuire all'educazione alla salute, attuando iniziative di collaborazione con Enti ed Istituzioni indirizzate alle singole patologie.
- Promuovere, in osservanza della D.G.R. n. VIII/10804 del 16/12/2009 e della L. R. 23/2015 e s.m.i. (Evoluzione del Sistema Socio-Sanitario Lombardo), l'integrazione tra la programmazione annuale del DIPO e la programmazione oncologica di competenza delle ATS, incluse le attività di collaborazione con il terzo settore.
- Promuovere la formazione continua per tutte le figure professionali, così da contribuire alla formazione permanente degli operatori attraverso corsi specifici e messa a disposizione delle diverse competenze.
- Mantenere i rapporti con la Commissione Oncologica Regionale.
- Favorire l'innovazione e le attività di ricerca clinica e traslazionale.

Infine, come si legge nella carta di presentazione della Struttura di Medicina Nucleare del Policlinico San Matteo [allegato 1], presso tale UOC si svolge l'intero percorso dei pazienti, che a seguito dell'accettazione amministrativa, è articolato nelle diverse fasi di anamnesi, somministrazione del radio-farmaco, tempo di uptake del radiofarmaco ed acquisizione delle immagini diagnostiche, poi refertate dalla equipe medica. Nella Struttura si integrano armoniosamente le competenze cliniche e le capacità relazionali; l'attività svolta comprende la diagnostica medico-nucleare convenzionale (SPET e planare) e la diagnostica mediante PET-TC delle affezioni oncologiche e non oncologiche; la terapia radiometabolica degli ipertiroidismi con ¹³¹I ed in campo oncologico.

Nel contesto della UOC viene svolta attività di ricerca finalizzata a migliorare direttamente la qualità dell'assistenza in collaborazione con le altre strutture della Fondazione, con l'Università degli Studi di Pavia, in particolare con il Centro per lo studio dell'amiloidosi cardiaca, con l'INFN (Istituto Nazionale di Fisica Nucleare) e con altre Istituzioni nazionali ed estere. I principali temi della ricerca sono rappresentati dallo sviluppo di nuovi traccianti per la diagnosi delle malattie oncologiche e la sintesi di nuove molecole peptidiche utili nella diagnosi di malattie da alterata conformazione proteica.

ANALISI DEL CONTESTO SPECIFICO (PATOLOGIE NEOPLASTICHE E RADIOFARMACI)

Ripercorrendo l'iter dell'introduzione della terapia con ¹⁷⁷Lutezio-DOTA-TATE per i GEP-NET, si propone qui un'analisi della possibilità di introduzione di questa tipologia di trattamento ed una valutazione in prospettiva della implementabilità del trattamento con ¹⁷⁷Lutezio-PSMA.

1.1 Neoplasie neuroendocrine ed Iter approvativo ¹⁷⁷Lu-DOTATATE

1.2 Neoplasia neuroendocrine

I tumori neuroendocrini (NET) rappresentano un gruppo eterogeneo di neoplasie la cui incidenza complessiva è inferiore a sei nuovi casi per anno per 100.000 individui e pertanto sono considerati tumori rari [B5].

La diagnostica strumentale ha un ruolo determinante nella gestione dei pazienti affetti da NET ed in accordo con la presentazione clinica, la scelta della metodica di imaging deve essere focalizzata sia sull'identificazione della lesione primitiva, sia sulla stadiazione. Non vi è tuttavia, in relazione alla eterogeneità sia topografica sia clinica dei NET, una metodica radiologica unica/univoca in grado di soddisfare tali richieste, per cui la scelta del tipo di indagine da eseguire va ponderata per ciascun caso clinico [B6].

A fronte di ciò, la medicina nucleare offre invece una tipologia di imaging basata sullo studio della distribuzione dei recettori per la somatostatina, generalmente sovra-espressi sulla superficie cellulare dei NET, rivoluzionando l'approccio diagnostico di tali neoplasie.

L'imaging recettoriale che ha mosso i passi dalla scintigrafia con ¹¹¹In-pentetreotide e che ha visto poi l'evoluzione nella diagnostica PET-TC con peptidi analoghi della somatostatina, mostra una accuratezza diagnostica superiore alle metodiche di radiologia convenzionale [B7] tanto che la PET-TC con ⁶⁸Ga-DOTA-peptide rappresenta la metodica di scelta in Europa sia per l'identificazione di lesioni neuroendocrine ben differenziate, sia per la dimostrazione in vivo dei recettori per la somatostatina, presupposto necessario per iniziare un trattamento con analoghi della somatostatina [B8].

La competenza e l'esperienza medica nei NET è distribuita in maniera non omogenea sul territorio nazionale, con pochi centri di eccellenza certificati dalla Società Europea dei Tumori Neuroendocrini (ENETS) sul territorio nazionale, quattro dei quali a Milano. Esistono poi delle realtà locali con delle competenze mono- od oligo-specialistiche ed una Rete Tumori Rari, ufficialmente istituita dalla Conferenza Stato Regioni del 2017.

La gestione dei pazienti affetti da NET beneficia della copertura SSN sia per procedure diagnostiche, sia per l'erogazione delle terapie e non prevede che tale gestione debba avvenire in strutture poli-specialistiche accreditate.

La terapia dei tumori endocrini è soprattutto multidisciplinare e può comprendere, con varie combinazioni, la chirurgia, le terapie biologiche quali gli analoghi della somatostatina, la chemioterapia (ed in particolare due nuovi farmaci, sunitinib ed everolimus), la terapia radio metabolica (nello specifico la radio-ligand therapy con analoghi della somatostatina radiomarcati) [B9]

La vicinanza del Policlinico San Matteo ai centri di eccellenza ENETS di Milano non rappresenta un limite, al contrario, la medicina nucleare del San Matteo si pone strategicamente quale "naturale espansione territoriale" di tali centri nel versante sud-ovest della regione, beneficiando da tale vicinanza proprio nell'ottica della costruzione di una rete territoriale delle RLT.

1.3 Iter approvativo ¹⁷⁷Lu-DOTATATE

La terapia radiorecettoriale (Peptide Receptor Radionuclide Therapy - PRRT) nell'ambito più ampio delle RLT, trova il proprio razionale nella sovra-espressione da parte dei Tumori NeuroEndocrini (NET),

Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

dei recettori per la somatostatina (SSTR), documentata in vivo mediante imaging molecolare PET-TC con ^{68}Ga -DOTA-peptide.

I radiofarmaci prevalentemente impiegati per questa tipologia di trattamenti sono stati storicamente $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC/DOTATATE, con caratteristiche fisiche diverse. Il ligando per i recettori della somatostatina è un peptide ad essa analogo (-TOC o -TATE).

Il DOTA è una struttura "ponte" che consente di legare al peptide, l'isotopo radioattivo (^{90}Y trio o ^{177}Lu tezio), le cui caratteristiche fisiche ne determinano le applicazioni terapeutiche.

Nel corso di più di venti anni di esperienza sulla terapia radiorecettoriale sono stati pubblicati prevalentemente studi di fase I-II, molto eterogenei in vari aspetti (popolazione di pazienti e tipi di neoplasia neuroendocrina, radiofarmaci e isotopi radioattivi, attività somministrate e schemi terapeutici) e pertanto difficilmente confrontabili. Nonostante ciò, tuttavia, gli studi di efficacia hanno documentato un controllo della malattia in termini di risposta (parziale e completa) e di stazionarietà tra il 66% e il 92% [B10].

Una metanalisi pubblicata nel 2015 [B11], che ha incluso 6 studi per un totale di 473 pazienti con NET inoperabili o metastatici sottoposti a PRRT, ha confermato l'efficacia, evidenziando una risposta obiettiva globale del 29% con criteri RECIST e del 23% con criteri SWOG. La percentuale media di controllo di malattia è risultata 81% nel gruppo RECIST e 82% nel gruppo SWOG.

Ottenere una stabilizzazione di malattia è considerato un buon risultato nella gestione dei tumori neuroendocrini gastro-entero-pancreatici (GEP-NET), in quanto, dal punto di vista prognostico, stabilizzazione e risposta al trattamento mostrano un'analogia probabilità di sopravvivenza.

A fronte dei risultati ottenuti in termini di efficacia, la PRRT si è dimostrata essere ben tollerata in termini di tossicità. Gli effetti collaterali acuti sono generalmente lievi e auto-limitanti.

Organi considerati a rischio per le tossicità a lungo termine sono i reni (normale emuntorio di eliminazione e pertanto esposto alla radioattività escreta) ed il midollo osseo per sua sensibilità intrinseca alle radiazioni. Possibili effetti collaterali gravi a lungo termine sono: l'insufficienza renale, la sindrome mielo-displastica (MDS) o la leucemia acuta (LA).

Pertanto funzionalità renale e riserva midollare devono sempre essere valutati prima di arruolare il Paziente per la PRRT e ad ogni ciclo della stessa.

Tuttavia è nota e ben documentata in letteratura la possibilità di ridurre la tossicità renale mediante infusione endovenosa di una soluzione aminoacidica (con aminoacidi carichi positivamente quali arginina e lisina). In una review pubblicata pochi anni fa gli autori riportavano una tossicità renale severa (grado 3/4) < 3% dei Pazienti qualora utilizzata un'adeguata protezione renale, mentre, in assenza di protocollo nefroprotettivo, tale evenienza veniva riportata fino al 15% dei Pazienti [B12].

Per quanto riguarda la tossicità midollare, in uno degli studi con una casistica più ampia (807 Pazienti) è stata osservata tossicità ematologica lieve/assente nella grande maggioranza dei Pazienti (82.2%); severa nel 9.5%. [B13]

Nel 2017 sono stati pubblicati i risultati del primo studio multi-centrico, randomizzato di fase 3 sulla PRRT NETTER-1 in 229 pazienti con tumori del piccolo intestino in progressione, inoperabili e positivi al recettore della somatostatina, confrontando due gruppi di pazienti trattati con analoghi della somatostatina a lento rilascio (octreotide LAR) o con terapia radio recettoriale con ^{177}Lu -DOTATATE. L'*end-point* primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS), che è risultata significativamente diversa ($p < 0.0001$) tra i gruppi: al momento dell'analisi, la mediana non era stata ancora raggiunta per ^{177}Lu -DOTATATE, mentre era di 8.5 mesi per octreotide LAR. Gli autori hanno riportato una riduzione del 79% del rischio di progressione o morte nei pazienti trattati nel braccio PRRT rispetto al braccio di controllo. Oltre a migliorare la PFS, ^{177}Lu -DOTATATE fornisce un significativo beneficio in termini di qualità di vita [B14, B15]

Lo studio Erasmus [B16] a supporto del NETTER-1 ha valutato sicurezza ed efficacia di ^{177}Lu -DOTATATE in 1200 Pazienti con NET (*midgut*, *foregut*, *hindgut* e a primitività sconosciuta). Efficacia e sopravvivenza sono state analizzate in un sottogruppo di 443 pazienti: il tasso di risposta oggettiva è stato del 39%, la stabilità di malattia è stata raggiunta nel 43% dei pazienti. La PFS e la sopravvivenza

Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

globale (OS) per tutti i pazienti erano, rispettivamente, di 29 mesi e 63 mesi. I pazienti con NET pancreatico avevano OS più prolungata (71 mesi). Leucemia Acuta è stata rilevata in quattro pazienti (0.7%) e Sindrome Mielo Displastica in nove (1.5%).

In seguito alla pubblicazione dei dati di tali studi, il ^{177}Lu -DOTATATE è stato approvato dalle autorità regolatorie, EMA e successivamente AIFA, con la seguente indicazione: trattamento di tumori neuroendocrini gastro-entero-pancreatici (GEP-NET) non operabili o metastatici, in progressione, ben differenziati (G1 e G2) e positivi ai recettori della somatostatina, già trattati con analoghi “freddi” della somatostatina (analoghi a lento rilascio - LAR).

È un radiofarmaco incluso tra i “farmaci oncologici innovativi”, rendicontabile in File F in “**Tipologia 30 – farmaci innovativi oncologici di cui al fondo nazionale**” dal 1.07.2019 con la possibilità di somministrazione da parte anche di strutture private accreditate che si avvarranno dell’acquisto a carico delle strutture pubbliche.

Come da circolare regionale di Regione Lombardia è anche prevista la possibilità di trattamento in regime non di ricovero, con rendicontazione della procedura in MAC01 e il farmaco sempre in tipologia 30 del file F.

La innovatività decade a fine marzo 2022 e le nuove modalità di rimborso a partire da aprile 2022 sono ancora in corso di definizione. È prevedibile, tuttavia, che il radiofarmaco resti rendicontabile in File F a carico del SSR [N3-4].

1.4 Considerazioni Strategiche

Dal punto di vista evidence-based il trattamento con ^{177}Lu -DOTATATE nei tumori neuroendocrini è riportato avere un profilo di efficacia e sicurezza superiore alle alternative terapeutiche standard. Da un punto di vista economico, come analizzato in dettaglio nella sezione relativa alla valutazione di sostenibilità, sebbene il trattamento in sé comporti un investimento iniziale maggiore, la sua sostenibilità per il SSN diventa più evidente ampliando l’analisi sul lungo termine, costituendosi quindi quale alternativa migliore in termini di costi totali.

Pertanto appare strategico iniziare ad investire in modalità operative nuove di erogazione di un trattamento di comprovata efficacia ed ancora non largamente disponibile sul territorio.

2.1 Neoplasia prostatica e stato approvativo ^{177}Lu -PSMA

2.2 Neoplasia Prostatica

La maggior parte dei Registri Tumori rileva un aumento dell’incidenza del carcinoma prostatico, che attualmente, in molti Paesi occidentali, rappresenta il tumore più frequente nel sesso maschile [B 17]. In Italia il carcinoma della prostata risulta la neoplasia più frequente tra i maschi e rappresenta oltre il 20% di tutti i tumori diagnosticati a partire dai 50 anni di età. L’incidenza fa registrare un numero maggiore di casi al Nord[B18]. Per quanto riguarda la mortalità, nel 2020 nel nostro Paese erano previsti 7.696 decessi per cancro prostatico. In Italia il carcinoma prostatico, pur trovandosi al primo posto per incidenza occupa il terzo posto nella scala della mortalità, nella quasi totalità dei casi riguardando maschi al di sopra dei 70 anni [B 19].

La sopravvivenza dei pazienti con carcinoma prostatico, non considerando la mortalità per altre cause, è attualmente attestata al 92% a 5 anni dalla diagnosi, in costante e sensibile crescita [B20]. Il principale fattore correlato a questa tendenza temporale è dato dall’anticipazione diagnostica e dalla progressiva diffusione dello screening spontaneo mediante PSA, comportante una certa riduzione dell’incidenza dei tumori in stadio avanzato alla diagnosi.

La diagnosi di carcinoma prostatico si basa essenzialmente sulle seguenti indagini:

- Esplorazione rettale
- Dosaggio del PSA
- Tecniche di immagini

Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

– Agobiopsia prostatica

Le tecniche di imaging includono l'ecografia trans-rettale e la RM multiparametrica, quest'ultima in particolare ricopre un ruolo fondamentale nell'individuazione del cancro della prostata in pazienti con sospetto clinico, mediante un consolidato protocollo multiparametrico, che prevede sequenze anatomiche T2-pesate, T1-pesate in perfusione (*Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging*, DCE-MRI) e pesate in diffusione (*Diffusion Weighted Imaging*, DWI) in grado di fornire una combinazione di informazioni anatomiche, biologiche e funzionali necessarie per una più precisa definizione delle lesioni sospette [B21]. La TC non è una tecnica adeguata per la diagnosi di carcinoma prostatico, poiché, per la ridotta risoluzione di contrasto per quest'organo, l'anatomia zonale della ghiandola non è riconoscibile, né vi è differenza fra tessuto neoplastico e tessuto normale in termini di densità radiologica. Detiene tuttavia un importante ruolo nella stadiazione e nel follow up di malattia avanzata metastatica.

Una corretta stadiazione, cioè una definizione accurata dell'estensione della malattia, rappresenta il punto di partenza per stabilire quale sia la miglior strategia terapeutica, per ottenere informazioni riguardo alla prognosi e per confrontare i risultati delle varie opzioni terapeutiche. Le metodiche utilizzate sono quelle di imaging convenzionale radiologico, ma anche la PET-TC con colina e PSMA, queste ultime con un ruolo maggiore nella ri-stadiazione dopo trattamento, piuttosto che nella stadiazione iniziale di malattia [B22].

Il trattamento del carcinoma della prostata si propone obiettivi diversi, a seconda dell'estensione anatomica e dell'aggressività della malattia, delle attese del paziente e della sua speranza di vita associata alla presenza di comorbidità, spaziando da *watchful waiting* ed *active surveillance*, al trattamento radicale, alla palliazione nel caso della patologia metastatica.

Per i Pazienti affetti da malattia avanzata, esistono attualmente varie opzioni di terapia ormonale e chemioterapia che, unitamente alle più recenti forme di terapia radio-metabolica, possono ugualmente impattare significativamente sia sulla qualità che sulla speranza di vita.

In tutti i casi è opportuno che la scelta terapeutica o l'eventuale combinazione di più trattamenti, derivi dall'attiva collaborazione e dal confronto tra i diversi specialisti chiamati ad occuparsi di questi pazienti in una valutazione multidisciplinare.

Attualmente la medicina nucleare con la RLT trova applicazione nella malattia resistente alla castrazione (CRPC), sebbene dal punto di vista normativo, tale terapia sia stata per ora autorizzata solo a scopo compassionevole.

2.3 Stato approvativo ¹⁷⁷Lu-PSMA

Il carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) rimane una patologia a prognosi infausta nonostante le recenti acquisizioni terapeutiche. Alla base concettuale di questa tipologia di trattamento mediante radio-ligando, vi è la sovraespressione da parte delle cellule neoplastiche prostatiche della proteina trans-membrana PSMA (prostate-specific membrane antigen), cui il radiofarmaco costituito dal ligando PSMA-specifico e dall'isotopo terapeutico si lega selettivamente.

Sulla base di questi presupposti è stato disegnato lo studio VISION, un trial internazionale open-label prospettico, randomizzato di fase III. I criteri di inclusione prevedevano che i pazienti avessero ricevuto uno o più terapie ARTA (androgen receptor targeting agent) e una o due linee di chemioterapia e positività delle lesioni alla PET con ⁶⁸Ga-PSMA-11. Sono stati arruolati 831 pazienti, randomizzati tra braccio sperimentale, che prevedeva un'infusione intravenosa di ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, in aggiunta alla terapia standard versus sola terapia standard (terapie ormonali di nuova generazione, corticosteroidi, radioterapia, bisfosfonati; non permessi chemioterapia, immunoterapia, il ²²³-Radio e i trattamenti sperimentali). Gli endpoint primari erano la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS), gli endpoint secondari principali la risposta obiettiva, il controllo di malattia e il tempo alla comparsa dei primi eventi scheletrici sintomatici o la morte del paziente. Endpoint

Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

addizionali secondari: il profilo di sicurezza del 177Lu-PSMA-617, la qualità di vita dei pazienti, il dolore e le variazioni dei livelli di bio-markers in relazione alla terapia (tra i quali il PSA).

La terapia con 177Lu-PSMA-617 è risultata associata ad un significativo prolungamento della OS mediana 15.3 vs 11.3 mesi (HR 0.62; 95% CI 0.52 – 0.74; $p < 0.001$) e della PFS mediana 8.7 vs. 3.4 mesi, (HR 0.40, 99.2% CI 0.29 – 0.57, $p < 0.001$). Il tempo alla comparsa dei primi eventi scheletrici sintomatici è risultato pari a 11.5 mesi del braccio sperimentale contro i 6.8 mesi di quello di controllo (HR 0.50; 95% CI, 0.40-0.62; $P < 0.001$). Tra i pazienti con lesioni misurabili secondo i criteri RECIST, è stata osservata una risposta completa nel 9.2% di quelli appartenenti al gruppo trattato con 177Lu-PSMA-617 e in nessuno tra quelli del gruppo di controllo, mentre si è riscontrata una risposta parziale nel 41.8% dei pazienti del braccio sperimentale contro il solo 3% del braccio di controllo. Il trattamento sperimentale ha registrato una maggiore incidenza di eventi avversi di grado ≥ 3 (52.7% vs. 38.0%). L'analisi di qualità di vita (i cui dettagli non sono presentati nella pubblicazione) ha documentato un beneficio a favore del trattamento sperimentale in termini di tempo al deterioramento della qualità di vita.

In conclusione, lo studio dimostra che la terapia con 177Lu-PSMA-617 in aggiunta allo “standard of care” determini un incremento statisticamente significativo sia della PFS sia della OS [B23].

Alla luce dei dati di efficacia è attualmente in corso l'approvazione da parte degli enti regolatori internazionali ed il suo inserimento all'interno degli algoritmi terapeutici delle principali linee guida internazionali. Il 177Lutezio-PSMA è stato utilizzato come farmaco “compassionevole” per il trattamento dei Pazienti affetti da malattia avanzata, positiva alla valutazione PET con 68Ga o 18F-PSMA, che non hanno altre possibilità terapeutiche o che non possono effettuare altre terapie per comorbidità o per età, ma attualmente il rilascio del farmaco per uso compassionevole è stato sospeso. Il ricorso al cosiddetto “uso compassionevole” (D.M. 7 settembre 2017) è previsto per un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica, al di fuori della sperimentazione stessa, in pazienti affetti da malattie gravi o rare o che si trovino in pericolo di vita, quando, a giudizio del medico, non vi siano ulteriori valide alternative terapeutiche, o nel caso in cui il paziente non possa essere incluso in una sperimentazione clinica o, ai fini della continuità terapeutica, per pazienti già trattati con beneficio clinico nell'ambito di una sperimentazione clinica almeno di fase II conclusa.

Il farmaco per il quale si vuole richiedere tale utilizzo deve essere oggetto di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o essere sottoposto a sperimentazione [N4]. L'accesso al farmaco sperimentale prevede un parere favorevole da parte del Comitato Etico a cui afferisce il centro clinico che presenta la richiesta, previa conferma della disponibilità alla fornitura gratuita da parte dell'azienda farmaceutica produttrice.

2.4 Considerazioni Strategiche

Dal punto di vista evidence-based i dati preliminari disponibili relativi al trattamento con 177Lu-PSMA sono particolarmente incoraggianti. Quanto alla sostenibilità economica da parte del SSN non vi sono ancora delle valutazioni in merito non essendo il farmaco disponibile per uso clinico routinario, tuttavia, come quanto visto per la RLT dei GEP-NET è abbastanza ipotizzabile uno scenario analogo, viste le analogie logistiche del trattamento e date le caratteristiche fisiche e radioprotezionistiche del Lutezio.

A fronte di ciò, è da considerare una differente epidemiologia delle patologie, essendo i GEP-NET delle neoplasie “rare”, laddove la neoplasia prostatica rappresenta invece una patologia a grande impatto epidemiologico. Pertanto non si può non considerare il differente ordine di grandezza nel numero di Pazienti che necessiteranno di trattamento e di questo trattamento. In tale ottica, essere già preparati ora in uno scenario meno pressante quale quello dei GEP-NET, all'erogazione ambulatoriale e su larga scala di una tipologia di trattamento (la RLT) quando si dovrà rispondere ad una esigenza di salute molto più accentuate, risulta lungimirante.

Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

STUDIO di FATTIBILITA' dell' IMPLEMENTAZIONE

1.1 Analisi SWOT della Unità Operativa Complessa di Medicina Nucleare

Il continuo processo di analisi della UOC nel contesto più ampio del Policlinico inteso come azienda Sanitaria e degli stakeholders esterni capaci di influenzare le decisioni, rappresentano presupposti obbligatori per assumere delle decisioni valide in chiave strategica.

L'analisi SWOT è una delle metodologie più diffuse per l'analisi di contesti economico-territoriali, così come per la valutazione di piani, progetti e programmi e, pertanto, rappresenta oggetto di trattazione e passaggio fondamentale per la stesura del Piano della Performance.

In questo elaborato viene applicata tale tipologia di analisi con la finalità di sistematizzare la raccolta delle informazioni e bilanciare le scelte in chiave strategica.

L'analisi SWOT è quindi volta a palesare i punti di forza e i punti di debolezza del sistema interno (fattori "endogeni") al fine di far emergere quelli capaci di favorire, o ostacolare, il perseguimento degli obiettivi e, le opportunità e/o minacce del contesto esterno ("fattori esogeni") che possono influenzare il raggiungimento di tali obiettivi.

– CONTESTO INTERNO

L'analisi dei "fattori endogeni" può essere suddivisa in tre livelli:

risorse umane

risorse fisiche

risorse culturali

risorse umane	L'equipe medica è costituita da quattro dirigenti medici giovani, con differente formazione ed esperienza in campo di RLT, ma pronti alle sfide professionali Il personale non medico è altrettanto motivato ed entusiasta.
risorse fisiche	Sebbene l'organizzazione classica a "padiglioni" del Policlinico non favorisca l'integrazione operativa tra le differenti cliniche ed unità operative, la UOC di medicina nucleare è allocata nei così detti reparti speciali, in stretta vicinanza con il DH oncologico, che garantisce un diretto e rapido accesso da parte dei colleghi dell'UOC di Oncologia. Inoltre sebbene non vi sia una degenza protetta dedicata della medicina nucleare, esistono nella UO degli spazi abitualmente designati per i percorsi di diagnostica, che potrebbero essere organizzati per l'erogazione ambulatoriale di taluni trattamenti.
risorse culturali	Oltre ad un ambiente interno alla UOC culturalmente vivace, il Policlinico San Matteo vanta una grande tradizione scientifica e vede operativi già molti gruppi multidisciplinari per differenti patologie, tra essi non vi è purtroppo un gruppo specifico per i NET, mentre è ampiamente sviluppato quello per le neoplasie prostatiche. Inoltre il Policlinico è inserito in una rete di convenzioni e collaborazioni territoriali sia con ASST Pavia ed altri presidi ospedalieri sul territorio, sia nell'ambito del DIPO.

– CONTESTO ESTERNO

L'analisi può essere fondamentalmente rivolta a due aspetti:

- normativo
- territoriale

Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

Elemento cardine e primum movens ispiratore del presente progetto è l'entrata in vigore del DLgs 101/2020 che, come già in precedenza illustrato, modifica l'assetto della derogabilità di taluni trattamenti radio isotopici, superando l'obbligo del ricovero in degenza protetta e demandando tale valutazione allo specialista di med nuc ed all'esperto di fisica medica. Questo di fatto apre uno scenario nuovo di possibilità di eseguire le RLT in strutture non dotate di camere di degenza protetta.

Sempre la normativa è però anche un fattore limitante, in quanto al momento sono stati individuati con circolare regionale solo alcuni centri autorizzati ad erogare la RLT, poiché riconosciuti quali centri di riferimento, dotati di tutte le caratteristiche strutturali e di expertise per detti trattamenti [N6 Circolare Regione Lombardia Protocollo G1.2019.0016445 del 07/05/2019].

Si segnala che una delle caratteristiche necessarie per l'inclusione in tale elenco era proprio la disponibilità di degenza protetta, elemento ora superabile in virtù della succitata legge.

In quest'ottica dovrebbe essere indirizzata a regione Lombardia una richiesta di inclusione tra i "Centri Prescrittori"; tale comunicazione tuttavia dovrebbe andare di pari passo con la creazione di una rete territoriale, per garantire l'integrazione delle conoscenze e competenze in materia di RLT tra i centri erogatori già riconosciuti ed i "nuovi candidati" quali la UOC di med nuc del San Matteo.

Oltre a ciò è necessaria una autorizzazione (nulla osta da parte del Dipartimento di igiene e prevenzione sanitaria di ATS) alla detenzione di taluni radioisotopi, quali per l'appunto ¹⁷⁷Lu, ottenibile con richiesta da parte della UOC di Fisica Sanitaria.

Ulteriore elemento di incertezza è la perdita di innovatività del ¹⁷⁷Lu-DOTATATE a fine marzo 2022, con la conseguente necessità di aggiornamento relativo alle modalità di rimborso del radiofarmaco; come anche l'attuale stato approvativo del ¹⁷⁷Lu-PSMA che non è ancora stato approvato per routine clinica. Questi elementi sono però anche di stimolo ad una attenta negoziazione che, definendo ora i criteri di rendicontazione del ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, abbia già lo sguardo al futuro ed alle prospettive di avere più radio farmaci per RLT disponibili per uso clinico, nel breve-medio termine.

La pre-esistenza di una rete oncologica nell'ambito del Dipartimento Territoriale, costituisce già una background fondamentale per l'arricchimento ulteriore di reti territoriali di gestione delle patologie e dei trattamenti.

Infine è auspicabile che, oltre alle premesse relative agli stanziamenti PNRR per l'obsolescenza tecnologica in area sanitaria, altri fondi siano destinati anche a progetti di implementazione dei trattamenti innovativi quali le RLT.

Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

Tabella **SWOT**

CONTESTO INTERNO	<u>S</u>TRENGTHS	<u>W</u>EAKNESSES
	<ul style="list-style-type: none"> – Motivazione professionisti – Competenze di RLT – Spazi interni al reparto diagnostico – Vicinanza fisica del DH oncologico – Esistenza di un gruppo multidisciplinare per la prostata 	<ul style="list-style-type: none"> – Mancanza di degenza protetta di med nuc – Struttura a “padiglioni” che non favorisce l’integrazione operativa tra le cliniche – Mancanza di un gruppo multidisciplinare per i NET
CONTESTO ESTERNO	<u>O</u>PPORTUNITIES	<u>T</u>HREATS
	<ul style="list-style-type: none"> – L101/2020 che supera l’obbligo del ricovero in degenza protetta demandando tale valutazione allo specialista di med nuc ed all’esperto di fisica medica – Tavoli regionali per tariffario RLT e rendicontazione extra-regione – Rete territoriale del DIPO – PNRR 	<ul style="list-style-type: none"> – Solo alcuni centri riconosciuti da Regione Lombardia per erogare RLT – Tempistiche per autorizzazione alla detenzione 177Lu – Modalità di rendicontazione e rimborso in file F non ancora definita dopo la perdita della innovatività per 177Lu-DOTATATE – 177Lu-PSMA non ancora approvato per uso clinico routinario

1.2 Piano operativo di Organizzazione del servizio ambulatoriale di terapia

– Gestione del Personale

Il personale in servizio nella UOC di Medicina Nucleare è così costituito:

- 4 Dirigenti Medici (incluso il direttore)
- 1 Dirigente Chimico
- 5 Tecnici Sanitari di Radiologia Medica (TSRM)
- 1 Tecnico di Laboratorio
- 3 Infermieri
- 2 Personale di supporto tecnico-amministrativo
- 1 Borsista di Ricerca in Chimica

Il personale è in servizio a turno unico, ovvero dal lunedì a venerdì nella fascia oraria del così detto “turno centrale”, dalle 7:30 del mattino.

Vi è una stretta collaborazione anche con la UOC di Fisica Sanitaria, allocata nel padiglione antistante quello della medicina nucleare.

Per l’erogazione della RLT è necessaria la presenza di almeno un medico ed un infermiere per l’assistenza al paziente ed un tecnico della radiofarmacia per poter dispensare il radiofarmaco. Dei 4 dirigenti medici 2 hanno già esperienza in materia di RLT, mentre gli altri hanno nel loro CV esperienza con diagnostica e terapia ambulatoriale, ma non specificamente di RLT.

Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

La RLT è generalmente ben tollerata e difficilmente si manifestano effetti collaterali o reazioni gravi alla somministrazione. I Pazienti da indirizzare al trattamento non in regime di ricovero andrebbero innanzitutto attentamente pre-selezionati in maniera da essere stratificati quali Pazienti a “rischio medio-basso”. Una modalità potrebbe essere individuare pazienti che abbiano già eseguito il primo ciclo presso una struttura fornita di camere di degenza e non abbiano manifestato disturbi maggiori alla prima somministrazione.

Si segnala comunque che non soltanto il personale della UOC di medicina nucleare è costantemente aggiornato sulle procedure di “basic ed immediate life support” (BLS, ILS), ma è presente una procedura standard interna di supporto immediato da parte dei rianimatori della rianimazione cardiocirurgica presente al terzo piano dello stesso padiglione della med nuc che è al piano terra.

L’esperto di fisica medica, o suo delegato, è presente durante l’infusione del radioattivo per verificarne la completa somministrazione (mediante la misurazione con contatore geiger) e per fornire immediato supporto nella remota ipotesi di inquinamento ambientale per accidentale sversamento parziale del radiofarmaco.

L’impegno orario dei Professionisti coinvolti viene preso in considerazione a seguire nel paragrafo relativo all’organizzazione di agenda in relazione alla previsione epidemiologica.

– **Gestione degli Spazi**

La UOC di medicina nucleare si trova al piano rialzato del Padiglione 32, “reparti speciali” del Policlinico San Matteo, nella così detta parte storica del policlinico [Allegato 2].

Vi è un’ampia sala di ingresso dove i Pazienti effettuano l’accettazione e da cui vengono poi condotti nelle salette di attesa interne.

I pazienti seguono un percorso definito, infatti dopo somministrazione del radiofarmaco non devono transitare indietro verso la hall dell’accettazione (zona “fredda”), ma devono trattenersi negli ambienti classificati della medicina nucleare, così detti “caldi”, per poi allontanarsi dal reparto mediante una uscita dedicata.

L’ambiente indicato in planimetria come “31 - somministrazione” è un’ampia stanza in cui sono presenti tre poltrone reclinabili per i pazienti, un carrello con tutto quanto necessario per incanalare una vena periferica e procedere ad infusione di sostanze. Tale area è, senza soluzioni di continuo collegata all’ambiente “32 attesa “calda” PET, convenzionale e terapia” dove sono presenti altre poltrone reclinabili e vi è lo spazio necessario per alloggiare contemporaneamente due barelle ed il carrello delle emergenze. Il carrello per le emergenze, normalmente posizionato nell’ambiente contrassegnato come “25 – refertazione ergometria” è facilmente spostabile nell’ambiente 32 appena descritto.

Inoltre la medicina nucleare è dotata di montacarichi utilizzato per collegare il reparto di medicina nucleare con il sottostante laboratorio (la “radiofarmacia”), per permettere la dispensazione dei radiofarmaci in linea diretta, dalla radiofarmacia all’ambiente 31, senza doverli trasportare lungo un percorso esterno alla UOC. [Allegato 3]

Il percorso del Paziente per RLT potrebbe essere strutturato in maniera analoga a quello visto per la diagnostica e schematizzato come segue:

- 1) Accettazione sia della terapia, sia della scintigrafia total body di biodistribuzione della terapia, presso la segreteria della UOC medicina nucleare nella seconda metà della mattinata.

Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

- 2) Il paziente viene accompagnato presso l'ambiente 25 dove l'infermiere posiziona gli accessi venosi necessari ed esegue il prelievo ematico che viene inviato al laboratorio con priorità.
- 3) Il medico nucleare raggiunge il Paziente nell'ambiente 25. Ivi si svolgono colloquio con acquisizione del consenso informato ed esame obiettivo del Paziente.
- 4) Il Paziente viene fatto spostare nell'ambiente 32 dove si accomoda su una delle poltrone. Viene iniziata l'infusione endovenosa della soluzione aminoacidica per la protezione renale, come da protocollo standard (infusione lenta in circa 4 ore).
- 5) Ottenuti i risultati degli esami del sangue e quindi confermata la possibilità di procedere con la RLT, viene avviata la preparazione con steroide ed antistaminico; a seguire viene avviata l'infusione del $^{177}\text{Lu-DOTATATE}$, che avverrà in circa 30-40 minuti, senza interrompere la somministrazione della soluzione aminoacidica da differente accesso venoso. Viene assicurato il monitoraggio dei parametri pressori subito prima di iniziare la somministrazione del radiofarmaco, durante la stessa ed al termine. Il Paziente viene mantenuto in osservazione per tutto il tempo della infusione della RLT. Inoltre la somministrazione del radiofarmaco avviene alla presenza dell'esperto di fisica medica o suo incaricato, per verificare la completa somministrazione del radioattivo e per immediato supporto in caso di parziale ed accidentale inquinamento ambientale.
- 6) Completamento infusione della soluzione aminoacidica (in circa 4 ore da inizio somministrazione).
- 7) Rivalutazione clinica ed esame obiettivo in dimissione.
- 8) Consegna della lettera di dimissione "provvisoria" con le indicazioni di radioprotezione ed appuntamento per il giorno successivo per l'esecuzione di scintigrafia post-terapia.
- 9) Il Paziente accede il giorno successivo alla UOC di medicina nucleare per eseguire in tarda mattinata l'acquisizione delle immagini scintigrafiche di biodistribuzione. Il referto di tale indagine va a corredo della lettera di dimissione che viene quindi così completata.

– **Previsione Epidemiologica e quota di mercato**

I numeri dei Pazienti affetti da NET non sono elevatissimi, sebbene la scarsa presenza di centri sul territorio italiano, tenda a fare concentrare in particolare al nord ed in Lombardia un volume maggiore di questi Pazienti, rispetto al resto d'Italia (FIG 5 e 6).

Il trattamento RLT con $^{177}\text{Lu-DOTATATE}$ per GEP-NET è costituito per ciascun paziente da 4 cicli di somministrazione ev del radio-farmaco, erogati circa ogni 2 mesi (intervallo minimo 8 settimane e massimo 16 settimane). Uno schema del tutto sovrapponibile è stato proposto anche per il trattamento con $^{177}\text{Lu-PSMA}$.

E' pensabile un modello in cui almeno inizialmente, per i Pazienti GEP-NET, sia organizzata una unica seduta di trattamento al mese per due Pazienti. Un totale di 12 sedute all'anno, 24 cicli di terapia, consentendo quindi il trattamento di 8 Pazienti (ciascun paziente potrebbe effettuare il ciclo 1 presso struttura con degenza dedicata e completare i cicli 2, 3 e 4 presso la struttura ambulatoriale).

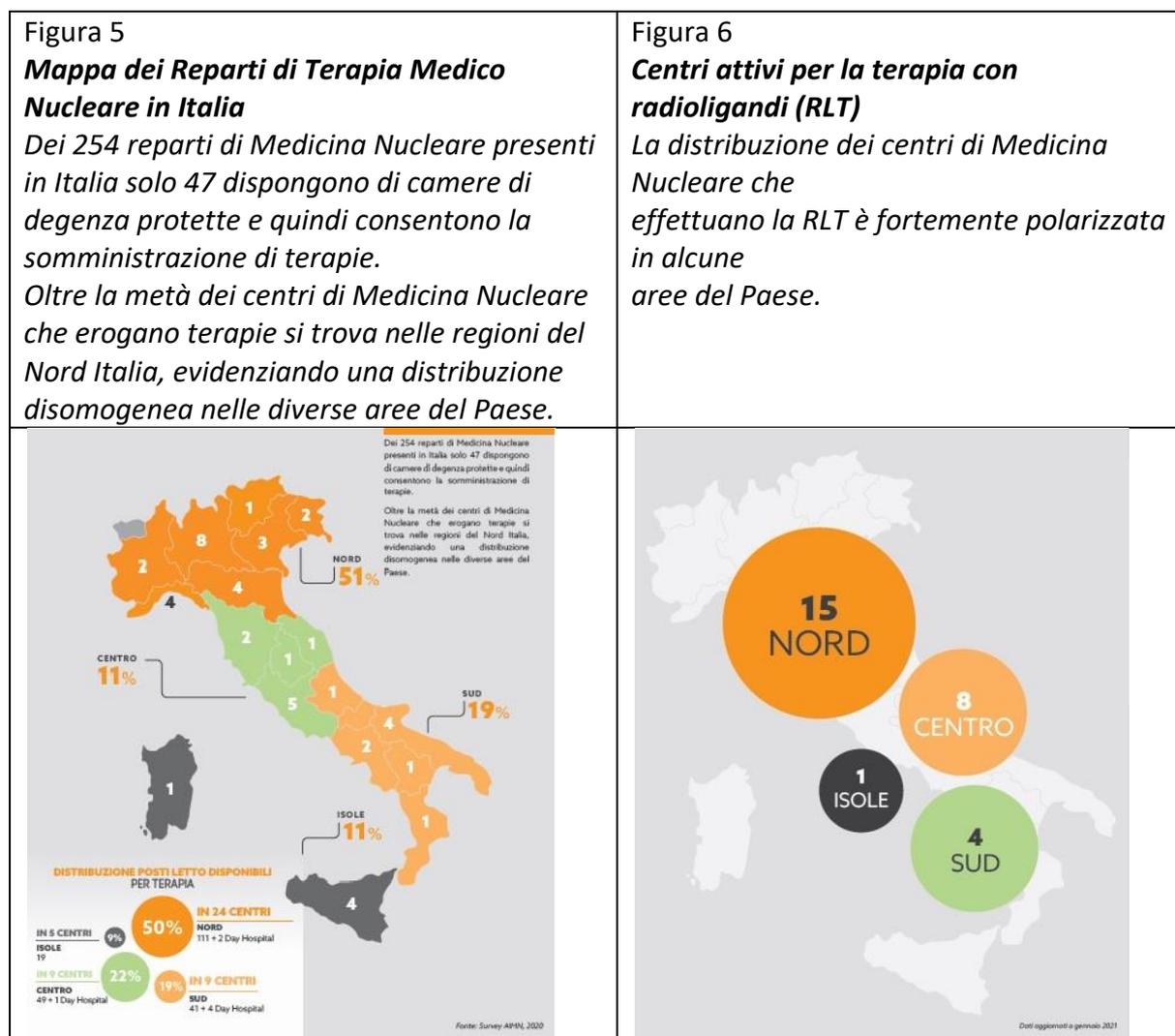
Quanto ai Pazienti affetti da neoplasia della prostata è invece prevedibile un maggiore numero di richieste di trattamento, per cui si potrebbe già pensare a due sedute al mese, ciascuna seduta per 2 Pazienti, raddoppiando quindi i numeri già visti per il $^{177}\text{Lu-DOTATATE}$.

Le attività pomeridiane possono essere inizialmente organizzate grazie alla flessibilità di orario del personale, ma in un secondo momento andrebbe configurato un vero e proprio turno

Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

pomeridiano strutturato, con l'eventuale ampliamento d'organico di un medico, un infermiere ed un TSRM/tecnico radiofarmacista.

Figure 5 e 6 [tratte da W6]



— Sostenibilità Economica del Trattamento

Come già anticipato precedentemente in questo elaborato, allo stato attuale il 177Lu-DOTATATE viene rendicontato in file F ai soli fini della tracciabilità, in quanto il rimborso avviene tramite il fondo nazionale per trattamenti oncologici innovativi. L'innovatività decade a fine marzo 2022 e non sono attualmente state fornite indicazioni relative alle nuove modalità di rimborso. E' prevedibile, tuttavia, che il radiofarmaco resti rendicontabile in File F a carico del SSR.

Il 177Lu-DOTATATE è oramai in una fase di "consolidamento" nella pratica clinica e vi è quindi la necessità di renderne efficiente il percorso di gestione per il SSN ed i centri ospedalieri, pertanto è necessaria da parte delle autorità una valutazione in ottica multidimensionale (come nelle analisi HTA – Health Technology Assessment) sull'utilizzo di tale radiofarmaco.

Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

Non è infatti da tenere in considerazione il solo costo del radiofarmaco, ma la spesa complessiva per la gestione dei pazienti che necessitano di tale trattamento, eseguendo un confronto con i costi per il SSN in caso di trattamenti alternativi alla RLT (quali per esempio i farmaci biologici).

E dunque risulta necessaria una valorizzazione economica dei percorsi del Paziente, al netto dei costi di acquisto del radiofarmaco e dei costi relativi alla degenza, comprensiva dei costi di gestione degli eventi avversi, del numero di accessi in ospedale o comunque a servizi del SSN. In una recente “cost-consequence analysis” pubblicata dallo European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging [B24] sono state messe a confronto tre opzioni terapeutiche “innovative” approvate nel trattamento dei GEP-NET (everolimus, sunitinib e 177Lu-DOTATATE), proprio con la finalità di valutare e comparare risultati clinici e costi di gestione dei Pazienti affetti da tali patologie. I risultati clinici considerati erano la mediana della sopravvivenza libera da malattia e l’incidenza degli effetti collaterali gravi (di grado 3 e 4), come riportati nei clinical trials. L’analisi dei costi è stata effettuata nella prospettiva degli ospedali Italiani e del SSN. Le conclusioni degli autori hanno visto un vantaggio del 177Lu-DOTATATE in termini di minori costi per mesi di sopravvivenza libera da malattia rispetto agli altri due trattamenti considerati.

Inoltre vanno inclusi in questo tipo di analisi economica globale i tempi ed i costi di formazione del personale e poi di eventuale ampliamento di organico (che tuttavia, per una richiesta crescente di trattamento di una data patologia, coinvolgerebbe comunque l’ospedale in un’altra unità operativa se non quella di medicina nucleare laddove fosse incrementato un altro tipo di trattamento e non la RLT).

A questo va aggiunta una valutazione etica di equità di accesso alle cure e sociale, in quanto una più capillare distribuzione dei centri in grado di erogare questi trattamenti innovativi, costituirebbe un rinsaldo del diritto alla cura, un miglioramento nelle tempistiche di erogazione con ricadute anche in efficacia dei trattamenti e una minore spesa dei Pazienti per gli spostamenti per accedere alle cure.

– DRG

Allo stato attuale il trattamento con radio-ligandi, nello specifico il trattamento con 177Lu-DOTATATE, viene eseguito con un ricovero in degenza protetta con almeno una notte di ricovero. La scheda di dimissione ospedaliera prevede quale diagnosi principale la V580 ed il DRG di riferimento è il 409. Come già segnalato nei precedenti paragrafi, dal momento della sua autorizzazione nel 2019, il 177Lu-DOTATATE è stato inserito nel FIO (Fondo Innovativi Oncologici) fino a fine marzo 2022 e pertanto ancora rendicontato il file F per soli fini di tracciabilità, ma rimborsato dal FIO.

E’ ipotizzabile che il radiofarmaco resti in file F a carico delle Regioni.

Quanto alle negoziazioni relative alle modalità di rimborso di tali terapie, non vi sono ancora informazioni ufficiali, ma esiste un pensiero condiviso nella comunità medico nucleare, che è orientato a proporre una scorporazione del costo del farmaco dal DRG.

Indipendentemente dagli approcci che il SSN e le Regioni vorranno avere nei confronti di questi trattamenti, sarà fondamentale prevedere un sistema di remunerazione della prestazione associata alla terapia che sia coerente con il modello assistenziale richiesto per la somministrazione di ogni specifico radiofarmaco, rispecchiandone l’effettivo carico procedurale e le peculiarità.

RISULTATI ATTESI

Un nuovo modello organizzativo che renda possibile l'erogazione di trattamenti altamente specializzati quali la RLT in un contesto ambulatoriale è uno stimolo culturale innanzitutto ad andare oltre l'attuale "seminato" delle terapie radio-isotopiche.

Da un lato vi è il recepimento della nuova normativa in materia di radioprotezione, dall'altro la sfida di rendere più accessibili queste terapie non solo in una dimensione geografica ma anche temporale (la diffusione sul territorio dei centri erogatori ha come conseguenza non solo una maggiore raggiungibilità da parte dei pazienti, ma anche un aumento dell'offerta con riduzione delle liste di attesa).

La gestione ambulatoriale è da inquadrare in un'ottica di snellimento clinico ed anche economico di questi trattamenti, sia in maniera diretta (i costi di un ricovero sono più elevati di quelli di una prestazione ambulatoriale/day hospital), sia in maniera indiretta, andando ad impattare sulla qualità di vita dei pazienti in termini di sopravvivenza libera da malattia e di riduzione di effetti tossici, con conseguente alleggerimento della spesa sanitaria dei costi di gestione delle tossicità correlate ai trattamenti oncologici.

Nella realtà locale del San Matteo di Pavia, la presenza di un nuovo servizio assistenziale così strutturato metterebbe a disposizione nell'immediato un trattamento non ancora disponibile nell'ospedale, ma in previsione aprirebbe l'orizzonte all'intera generazione in arrivo di terapie basate su radio-ligandi.

E' quindi una sorta di progetto pilota per esplorare la possibile implementazione anche di futuri trattamenti radio-isotopici per patologie oncologiche e non.

Inoltre, sebbene vi sia un costo da sostenere nell'immediato relativamente alla spesa per l'acquisto dei radiofarmaci (attuale DRG/MAC non remunerativi) e nel medio-lungo termine di ampliamento dell'organico, esso si configura quale investimento nell'ottica di ampliamento del case-mix di patologie e trattamenti gestiti dalla struttura, con uno sguardo strategico a tutte le future applicazioni teranostiche che la medicina nucleare sta valutando e mettendo a punto.

Infine, l'inserimento della struttura ambulatoriale nel contesto di una "rete" risponde ai modelli organizzativi più moderni di integrazione delle competenze sul territorio e per la UOC di medicina nucleare di Pavia rappresenterebbe una declinazione ulteriore dell'esistente DIPO.

Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

CONCLUSIONI

Perché la RLT sia istituzionalizzata nei percorsi terapeutici e possa diventare un'alternativa di cura realmente a disposizione dei pazienti che potrebbero trarne beneficio, è indispensabile che sia inserita all'interno delle politiche sulle malattie oncologiche, regionali e nazionali [B25].

Questo progetto, pensato per il Policlinico San Matteo di Pavia e per il territorio Lombardo, potrebbe offrire spunti di confronto nello sviluppo di analoghe proposte in realtà con simili caratteristiche, presso differenti ospedali e territori. Si ispira al più ampio orizzonte della creazione dei percorsi di accesso alla RLT ed alle applicazioni mediche delle radiazioni ionizzanti, quali lo Stakeholder Political Alliance for Radioligand Cancer Therapies (SPARC) [W7] e lo Strategic Agenda for Medical Ionising Radiation Applications (SAMIRA) [W8] nel contesto dello Europe's Beating Cancer Plan.

È il momento di investire sull'innovazione, di essere non solo "al passo coi tempi", ma un passo avanti.

Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

ALLEGATI

- Allegato 1: Carta presentazione Unità Operativa Complessa di Medicina Nucleare
- Allegato 2: Mappa Padiglioni Policlinico
- Allegato 3: Planimetria Unità Operativa Complessa di Medicina Nucleare

Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

Allegato 1

Carta Presentazione della Unità Operativa Complessa di Medicina Nucleare

<p>Carta di Accoglienza per pazienti e loro familiari</p> <p>U.O.C. MEDICINA NUCLEARE Dipartimento Medicina Diagnostica</p> <p>Direttore: Dott.ssa Giovanna Pepe</p> <p>Sede: Padiglione 32, Piano 0</p>  <p>Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo  Regione Lombardia</p> <p>www.sanmatteo.org</p>	<p>Che cosa facciamo</p> <p>Le principali patologie oggetto di indagine diagnostica e di terapia riguardano l'ambito oncologico e prevedono l'utilizzo di radio-farmaci quali 18F-FDG e 18-FCH, 68Ga-DOTATOC, 18F-DOPA, 18F-Fuorobetaben.</p> <p>L'attività svolta comprende la diagnostica medico nucleare convenzionale (SPET e planare) dell'apparato cardiovascolare, osteoarticolare, gastroenterico, nefro-urinario, polmonare, endocrino e nel campo applicativo oncologico e delle infezioni; la diagnostica mediante PET-TC delle affezioni oncologiche e non oncologiche (febbre di origine sconosciuta, applicazioni in neurologia e cardiologia); la terapia radiometabolica degli ipertiroidismi con 131I ed in campo oncologico.</p> <p>Nel contesto della UOC viene svolta attività di ricerca finalizzata a migliorare direttamente la qualità dell'assistenza in collaborazione con le altre strutture della Fondazione, con l'Università degli Studi di Pavia, con l'INFN e con altre Istituzioni nazionali ed estere.</p> <p>I principali temi della ricerca sono rappresentati dallo sviluppo di nuovi traccianti per la diagnosi delle malattie oncologiche e la sintesi di nuove molecole peptidiche utili nella diagnosi di malattie da alterata conformazione proteica.</p> <p>I Dirigenti medici e il Dirigente chimico della Struttura svolgono attività didattica presso i corsi di Laurea di Scienze Infermieristiche ed Ostetriche e delle Professioni Sanitarie dell'Università degli Studi di Pavia.</p> <p>OSI 047.1 Rev. 4 del 28/06/2021</p>	<p>L'Unità Operativa</p> <p>La UOC Medicina Nucleare dispone di un tomografo PET-TC ibrido di ultima generazione e di una gamma-camera a doppia testa a geometria variabile.</p> <p>Presso la UOC si svolge il percorso dei pazienti che si articola nelle diverse fasi: anamnesi, somministrazione del radio-farmaco, attesa in sala d'aspetto "calda" e infine effettuazione dell'indagine.</p> <p>Tra somministrazione ed esecuzione dell'indagine può non essere richiesta alcuna attesa, come invece possono trascorrere alcuni minuti, qualche ora o addirittura qualche giorno. Ogni paziente può esser accompagnato da parenti o amici.</p> <p>Dopo l'esecuzione delle indagini il paziente dovrà attenersi alle raccomandazioni fornite dallo staff per quanto riguarda i contatti, in particolare con donne in stato di gravidanza e bambini, per il periodo di tempo stabilito in funzione dell'esame cui è stato sottoposto.</p> <p>I referti sono consegnati a seguito della presentazione del foglio di ritiro, rilasciato al momento dell'esecuzione della prestazione, presso Padiglione 29, dal lunedì al venerdì dalle ore 8.30 alle ore 13.00 e dalle ore 14.00 alle ore 15.30 (Tel. 0382.503735).</p> <p>La consegna dei referti viene effettuata entro i 5 giorni dall'esecuzione dell'esame. Al momento dell'accettazione, presso la segreteria della Medicina Nucleare, è possibile richiedere l'invio per posta dei referti.</p>
---	---	---

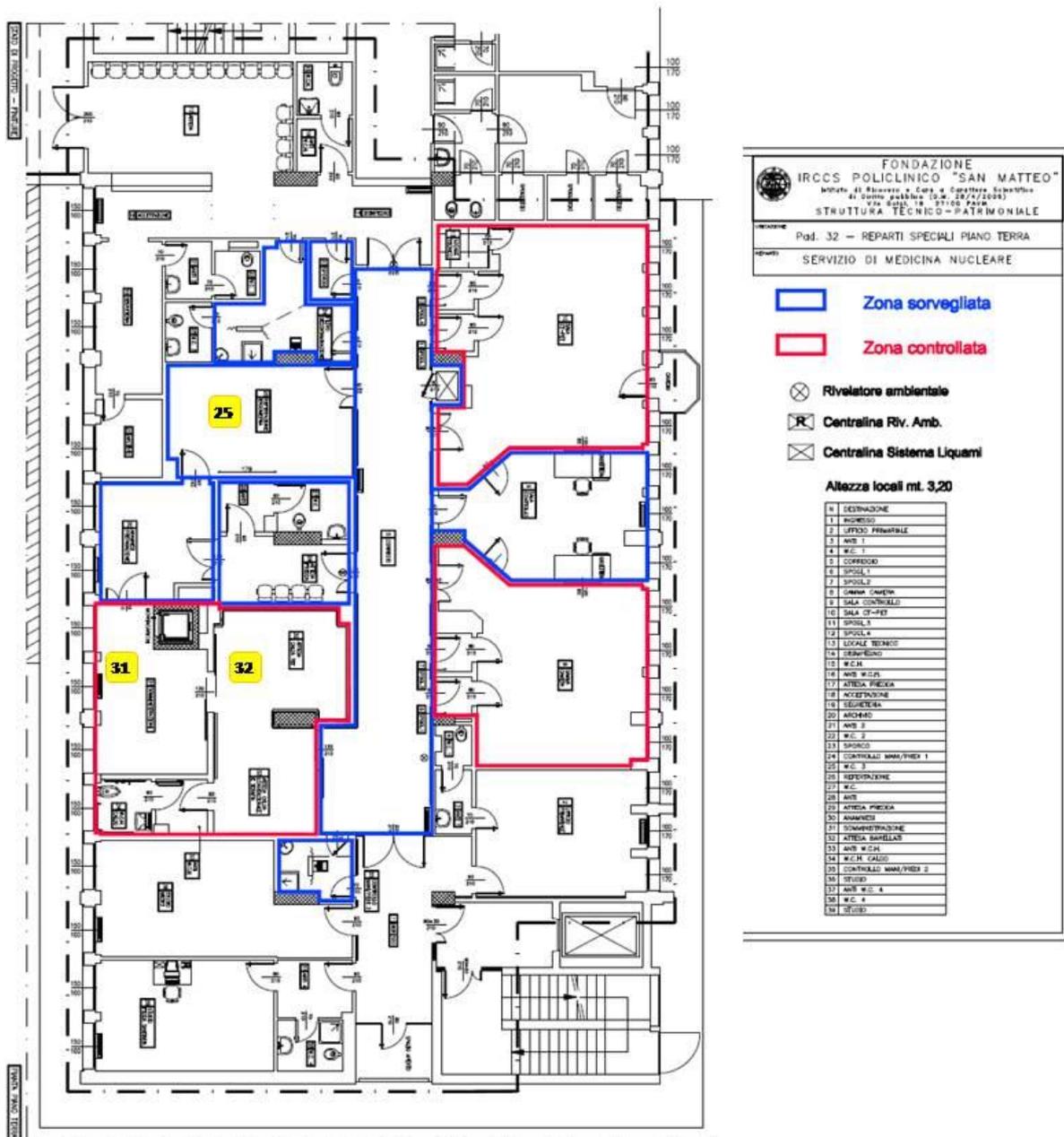
Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

Allegato 2
 Mapa Padiglioni Policlinico



Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

Allegato 3
Planimetria Unità Operativa Complessa di Medicina Nucleare



Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

RIFERIMENTI NORMATIVI

N1 GU Repubblica Italiana n 201 del 12 agosto 2020 – serie generale

N2 Reg. n. 84/2022, Approvato con deliberazione n. 5/C.d.A./18 del 14 febbraio 2022

N3 Circolare Regione Lombardia: Protocollo G1.2019.0015603 del 24/04/2019

N4 Circolare Regione Lombardia: Protocollo G1.2021.0061442 del 27/10/2021

N5 Art. 83 comma 2 del Regolamento CE 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 Marzo 2004

N6 Circolare Regione Lombardia Protocollo G1.2019.0016445 del 07/05/2019

Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

BIBLIOGRAFIA

- B1 Nunes RF, Zuppani RMF, Coutinho AM, et al. General Concepts in Theranostics. *PET Clin.* 2021 Jul;16(3):313-326
- B2 Goldsmith SJ. Targeted Radionuclide Therapy: A Historical and Personal Review. *Semin Nucl Med* (2019) 50:87-97
- B3 Fahey F, Zukotynski K, Capala J, et al. 2014. Targeted radionuclide therapy: proceedings of a joint workshop hosted by the National Cancer Institute and the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. *J Nucl Med* 55(2): 337-48
- B4 EPIDEMIOLOGIA TUMORALE DELLA PROVINCIA DI PAVIA - AGGIORNAMENTO anni 2003-2014 e PROIEZIONI al 2018 - Osservatorio Epidemiologico Registro Tumori della Provincia di Pavia, Giugno 2019
- B5 Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumours in 35825 cases in the United States. *J Clin Oncol.* 2008 Jun 20; 26(18): 3063-72
- B6 Sahani DV, Bonaffini PA, Fernandez-Del castillo C, et al. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Role of Imaging in Diagnosis and Management. *Radiology.* 2013; 266(1):38-61
- B7 Sundin A, Rudolf A, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology.* 2017;105(3):212-244
- B8 Bozkurt MF, Virgolini I, Balogova S, et al. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and ¹⁸F-DOPA. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Aug;44(9):1588-1601
- B9 Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasma: ESMO clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(7):844-860
- B10 Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: the IEO phase I-II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011, 38: 2125–35
- B11 Kim SJ, Pak K, Koo PJ, et al. The efficacy of ¹⁷⁷Lu-labelled peptide receptor radionuclide therapy in patients with neuroendocrine tumours: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015, 42: 1964-70
- B12 van der Zwan WA, Bodei L, Brand JM, et al. GEP-NETs update: Radionuclide therapy in neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol* 2015, 172: R1-8
- B13 Imhof A, Brunner P, Marincek N, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue ⁹⁰Y-DOTA-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2011, 29: 2416–23
- B14 Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2017, 376: 125-35
- B15 Strosberg J, Wolin E, Chasen B, et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With ¹⁷⁷Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1. *J Clin Oncol* 2018, 36: 2578-84
- B16 Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, et al. Long-term efficacy, survival, and safety of [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³]octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine *Clin Cancer Res* 2017, 23: 4617-24
- B17 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66(1): 7-30
- B18 Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer* 2015; 51(9): 1164-87
- B 19 AIOM-AITRUM. I numeri del cancro in Italia. Edizioni Intermedia, Brescia 2020

Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

- B20 AIOM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia. Edizioni Intermedia, Brescia 2019
- B21 De Visschere PJ, Briganti A, Futterer JJ, et al. Role of multiparametric magnetic resonance imaging in early detection of prostate cancer. *Insights Imaging* 2016; 7(2): 205-14
- B22 Fanti S, Minozzi S, Antoch G, et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in prostate cancer. *Lancet Oncol.* 2018 Dec;19(12):e696-e708
- B23 Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. for the VISION Investigators. Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. September 16, 2021. *N Engl J Med* 2021; 385:1091-1103 DOI: 10.1056/NEJMoa2107322
- B24 Spada F, Campana D, Lamberti G, et al. (177Lu)Lu-DOTA-TATE versus standard of care in adult patients with gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs): a cost-consequence analysis from an Italian hospital perspective. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Dec 24. doi: 10.1007/s00259-021-05656-x. Epub ahead of print. PMID: 34950969
- B25 Merkel C, Whicher CH, Bomanji J, Herrmann K, Ćwikła J, Jervis N, Wait S, Chiti A. Realising the potential of radioligand therapy: policy solutions for the barriers to implementation across Europe. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020 Jun;47(6):1335-1339

Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

SITOGRAFIA

W1 <https://www.provincia.pv.it/it/page/territorio-76169cc1-45a2-48f3-a051-6f715a869141>

W2 <https://sito.ats->

pavia.it/sito.nsf/OspedaliStruttureSanitarie.xsp/categoria/STRUTTURE%20DI%20RICOVERO%20E%20CURA

W3 <https://www.registri-tumori.it/cms/pagine/i-tumori-italia>

W4 <http://www.sanmatteo.org/site/home/il-san-matteo/chi-siamo-storia-principi/missione-e-finalita.html>

W5 <http://www.sanmatteo.org/site/home/attivita-assistenziale/dipartimenti-e-unita-operative/articolo5215.html>

W6 <http://178.237.0.80:8045/repository/doc/ProgettiSupportati/2021/RLT/RLT%20brochure.pdf>

W7 <https://sparc-europe.com/>

W8 https://ec.europa.eu/energy/sites/default/files/swd_strategic_agenda_for_medical_ionising_radiation_applications_samira.pdf

Cambio di paradigma per la Radio-Ligand-Therapy: dalla ri-organizzazione in contesto ambulatoriale alla creazione di una rete territoriale.

RINGRAZIAMENTI

A Sara per l'efficienza e la gentilezza durante il corso.

Ad Arturo Chiti per le "suggestioni" di Lawrence d'Arabia e del "venditore di tappeti", lezioni che mi stanno tornando particolarmente nel mio nuovo ruolo.

Alla "mia" medicina nucleare per la pazienza e lo straordinario supporto durante il corso, nonostante i molti momenti critici.

