

Il Sole **24 ORE**

# Sanità

I QUADERNI DI MEDICINA



## **INNOVAZIONE IN ONCOLOGIA: DALLA RICERCA ALLA CURA, IL PERCORSO E GLI ATTORI PER GIUNGERE ALLA PRATICA CLINICA**

Il caso delle terapie con radioligandi (RLT): cambiamenti infrastrutturali, organizzativi, culturali per rendere l'innovazione una reale opzione di cura

Iniziativa promossa da

**RevoLuTion**   
INNOVATION IN CANCER CARE

Il Sole  
24 ORE

# Sanità

*Si ringraziano gli esperti che hanno rilasciato le interviste partecipando all'iniziativa a titolo gratuito.*

*Coordinamento editoriale a cura di Daniela Lemme, RPP Italia*

*Le informazioni incluse in questo documento sulle terapie con radiofarmaci hanno esclusivamente lo scopo di chiarire alcuni aspetti della tematica e non sono finalizzate alla promozione di alcun farmaco. I contenuti e le opinioni espresse sono attribuibili ai singoli intervistati.*

**RevoLuTion\_Innovation in Cancer Care** è un progetto ideato e gestito da RPP Italia, pensato allo scopo di favorire una migliore conoscenza delle terapie con radioligandi (RLT) come nuovo approccio nella lotta al cancro e, in particolare, di guidare i cambiamenti culturali, strutturali, organizzativi indispensabili a trasformare la RLT da innovazione scientifica a nuovo standard di cura.

L'iniziativa si fonda sul contributo delle Società Scientifiche e di esperti delle varie discipline, di rappresentanti delle Associazioni di Pazienti, clinici, economisti sanitari chiamati a un confronto costante sui diversi aspetti necessari a implementare la RLT nella pratica clinica. Competenze scientifiche, esperienza manageriale e conoscenza dei diversi contesti territoriali sono elementi portanti che alimentano il dialogo con istituzioni e decision maker, tracciando il percorso perché la RLT costituisca una nuova opportunità, ma soprattutto un valore aggiunto, per i pazienti e per il Sistema Sanitario Nazionale.

## SOMMARIO

<b>Introduzione</b> .....	Pag. 6
<b>Capitolo 1</b> <b>La Terapia con Radioligandi: l'innovazione clinica, organizzativa e strutturale</b> Nicola Fazio, Filippo de Braud, Michele Boero .....	Pag. 10
<b>Capitolo 2</b> <b>I processi nella gestione ospedaliera del radiofarmaco</b> Laura D'Ambrosio, Vito Ladisa .....	Pag. 18
<b>Capitolo 3</b> <b>Terapie con radioligandi: la gestione del paziente e il setting assistenziale</b> Alfredo Muni, Laura Chiacchiararelli .....	Pag. 23
<b>Capitolo 4</b> <b>Il ruolo delle terapie innovative come volano di sviluppo dell'offerta di salute al paziente</b> Attilio Bianchi, Sergio Baldari, Andrea Lenzi, Mario Airoldi .....	Pag. 29
<b>Capitolo 5</b> <b>Lavorare in rete: l'importanza in ambito raro e, in generale, per l'accesso all'innovazione</b> Vincenzo Adamo, Gianni Amunni, Sandro Pignata .....	Pag. 37
<b>Capitolo 6</b> <b>Pianificare l'innovazione: le sfide di un processo indispensabile all'evoluzione del sistema</b> Mattia Altini, Matteo Salgarello .....	Pag. 43
<b>Capitolo 7</b> <b>Il finanziamento dell'innovazione: l'esperienza della RLT</b> Francesco Saverio Mennini, Ugo Trama, Rosario Paratore .....	Pag. 48
<b>Capitolo 8</b> <b>La RLT, l'evoluzione della medicina nucleare nel contesto regolatorio</b> Monica Santimaria, Arturo Chiti .....	Pag. 54
<b>Bibliografia</b> .....	Pag. 60

Il Sole  
**24 ORE**  
**Sanità**

Mensile - **Marzo 2023**

Registrazione Tribunale di Milano n.  
679 del 04/04/98

Direttore responsabile  
**Fabio Tamburini**

Proprietario ed Editore: Il Sole 24  
ORE S.p.A.

Sede legale, redazione e direzione:  
Viale Sarca, 223 - 20126 Milano  
Il volume è stato chiuso in redazione  
il 13 marzo 2023

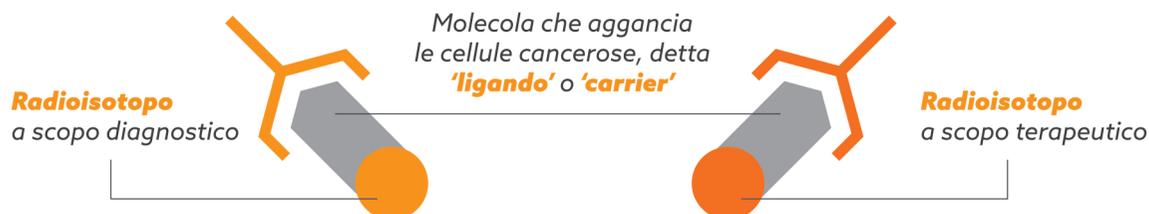
ISSN 1590-0096

## Introduzione

**L**a conoscenza sempre più approfondita dei meccanismi biologici dei tumori e la crescente comprensione dell'ambiente tumorale e delle differenze fra cellule malate e cellule sane ha cambiato e sta cambiando l'approccio alla cura del cancro, aprendo nuovi orizzonti a farmaci che agiscono direttamente sulle cellule tumorali e non danneggiano quelle sane, consentendo così di aumentare l'efficacia

delle terapie a fronte di una minore tossicità. Di questa nuova medicina di precisione che individua strategie di intervento sempre più mirate, efficaci e sicure, la Terapia con Radio-Ligandi (RLT) è oggi uno degli esempi più innovativi e promettenti, oltre che l'espressione più significativa del concetto di teragnostica, un'evoluzione della medicina nucleare grazie alla quale il momento della diagnosi e quello della terapia si integrano sequenzialmente.

### L'innovazione della Teragnostica



La teragnostica unisce la diagnostica molecolare più moderna a una terapia di precisione estrema, grazie a *carrier* che aumentano la sensibilità e specificità diagnostica e portano il farmaco radioattivo solo dove viene identificata la malattia, con un'accuratezza senza precedenti, direttamente sulle cellule tumorali. Attraverso l'individuazione di *carrier* adeguati e la marcatura con radioisotopi differenti, la teragnostica apre perciò nuovi scenari nella medicina nucleare ed è una strategia di frontiera che consente di indirizzare e personalizzare l'approccio terapeutico nel singolo paziente, con una capacità di diagnosi e terapia che arriva a livello di singola cellula. La teragnostica permette, sin dalla fase diagnostica, di migliorare la stadiazione della patologia, selezionare i pazienti non responsivi, definire le terapie successive e il follow-up; la RLT, che ne è la principale espressione, costituisce

perciò una nuova frontiera dell'innovazione in oncologia.

Il potenziale di questo nuovo approccio terapeutico è pienamente riconosciuto nel SAMIRA Action Plan (Strategic Agenda for Medical Ionising Radiation Applications) dell'Unione Europea nell'ambito delle linee guida dell'EU Action Plan for Medical Application of Radiology and Nuclear Technology. Varato nel 2021, il piano SAMIRA ribadisce l'importanza delle scienze radiologiche e della medicina nucleare nella lotta contro il cancro e costituisce il contesto ideale per migliorare e ampliare l'accesso alla RLT: questa terapia ha infatti le potenzialità per essere impiegata in numerose tipologie di tumori e in diversi momenti di evoluzione di uno stesso tumore, offrendo una prospettiva terapeutica di grande efficacia e con un profilo di sicurezza e tollerabilità elevato grazie alla sua estrema specificità.

Dopo l'approvazione della prima terapia radio-recettoriale nei tumori neuroendocrini, le novità della ricerca scientifica suggeriscono che la platea di malati oncologici con le caratteristiche per trarre benefici dalla RLT potrebbe ampiamente aumentare nel prossimo futuro comprendendo fra gli altri il carcinoma prostatico, il carcinoma della mammella, polmonare e del pancreas, i tumori del cervello, il melanoma, il linfoma, il mieloma multiplo. È perciò indispensabile non farsi cogliere impreparati, indicando una strada concreta che consenta di trasformare un'in-

novazione scientifica di valore in un nuovo standard di cura, a disposizione di tutti i pazienti per i quali questa costituisca un'opzione terapeutica rilevante. Serve quindi realizzare un percorso che porti all'implementazione della RLT nella pratica clinica, grazie alla conoscenza delle sfide organizzative che questa pone al Sistema Sanitario Nazionale. In questo modo l'innovazione potrà costituire un valore aggiunto e un vantaggio per i pazienti, oltre che un'opportunità di sviluppo per il Sistema Sanitario Nazionale stesso.

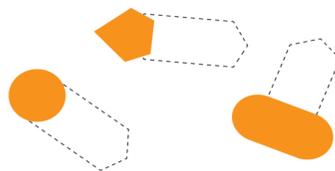
## Cos'è la **terapia con radioligandi**?

La terapia con radioligandi è una **terapia oncologica innovativa** che ha le potenzialità per **migliorare** notevolmente la **qualità della vita**, rilasciando radiazioni a scopo terapeutico direttamente nelle cellule tumorali ovunque siano presenti, agendo quindi in modo **mirato e preciso**.

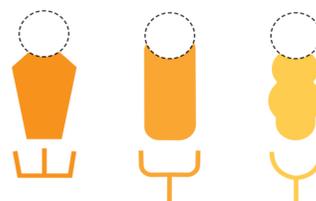


// Un radioligando è composto di due **elementi**: una particella radioattiva che svolge l'attività terapeutica e un 'ligando', ossia una molecola in grado di riconoscere e legarsi alle cellule tumorali.

Questa terapia mirata può essere utilizzata nei **tumori** che sono diventati **resistenti** o che non rispondono ad altre forme di trattamento.

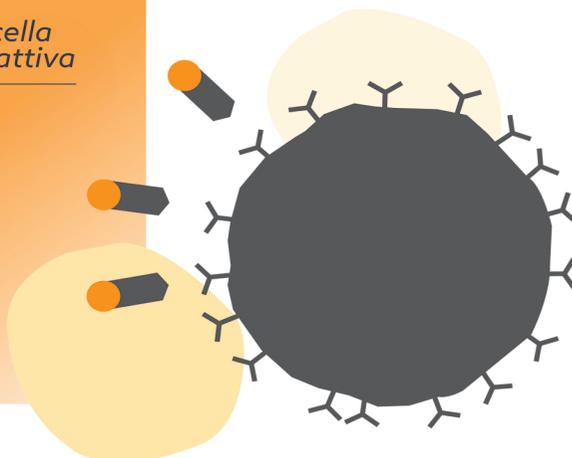


// **Le particelle radioattive** possono essere variate in base alla dimensione del tumore o per perseguire un utilizzo a fine diagnostico piuttosto che terapeutico...



...mentre **cambiare il ligando** può consentire di trattare diverse forme di cancro o anche altre patologie.<sup>1,4</sup>

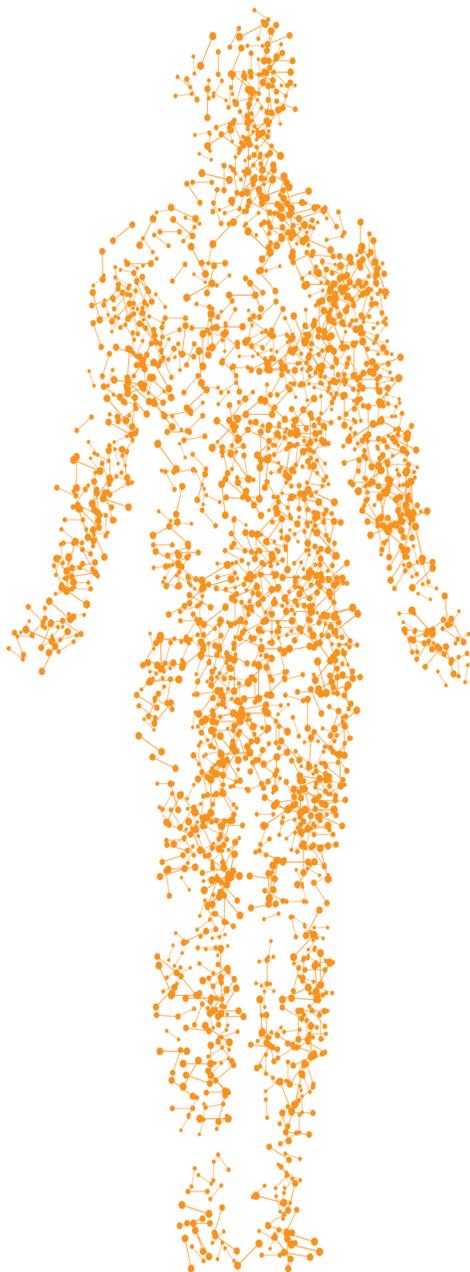
// I radioligandi agiscono selettivamente su alcuni **tipi di cellule**, lasciando praticamente intatte le cellule sane.<sup>1</sup>



## Il potenziale della RLT in medicina

Numerose ricerche sono in corso per valutare l'eventuale impiego di radioligandi in alcune patologie, in ambito oncologico e non.

Ambiti in cui viene studiato l'utilizzo di radioligandi, come mezzi diagnostici o come farmaci.



PATOLOGIA	DESCRIZIONE
<b>Linfoma e Linfoma non-Hodgkin</b> <sup>3,5</sup>	Neoplasia che ha origine nei linfociti, cellule del sistema immunitario situate nei linfonodi, nel midollo osseo e in altre sedi <sup>6</sup>
<b>Cancro al seno</b> <sup>7,8</sup>	Neoplasia delle cellule della mammella, generalmente delle ghiandole lattifere o dei dotti <sup>7</sup>
<b>Melanoma</b> <sup>9</sup>	Una tipologia di cancro della pelle che coinvolge cellule chiamate melanociti <sup>10</sup>
<b>Mieloma multiplo</b> <sup>11</sup>	Cancro che si sviluppa nelle cellule plasmatiche del midollo osseo <sup>12</sup>
<b>Cancro ai polmoni e tumore neuroendocrino dei polmoni</b> <sup>7</sup>	Cancro ai polmoni o delle vie respiratorie <sup>13</sup>
<b>Cancro al pancreas</b> <sup>14</sup>	Tumore del pancreas (una ghiandola dell'apparato digerente) <sup>15</sup>
<b>Aterosclerosi</b> <sup>4</sup>	Accumulo di grassi e altro materiale all'interno delle arterie che tipicamente si manifesta con cardiopatia ischemica, ictus ischemico e malattie delle arterie periferiche <sup>16</sup>

# La Terapia con Radioligandi: l'innovazione clinica, organizzativa e strutturale

La terapia con radioligandi (RLT) sta aprendo nuovi scenari in oncologia grazie a un approccio di medicina di precisione che le conferisce un profilo di efficacia, sicurezza e tollerabilità elevato. La capacità di arrivare a colpire le singole cellule ne ha favorito l'applicazione nei tumori neuroendocrini (NET), per i quali è stata già approvata e costituisce un'opzione terapeutica di rilievo; la ricerca scientifica ha dimostrato che può essere applicata con successo nel carcinoma prostatico e gli studi in corso ne suggeriscono un proficuo impiego in numerosi altri casi, fra cui il tumore della mammella, polmonare e del pancreas, il melanoma, il linfoma, il mieloma multiplo. È perciò necessario costruire in congruo anticipo un sistema attorno alla RLT, che ne consenta l'applicazione su più ampia scala a partire da una nuova collaborazione fra l'oncologo, figura di riferimento per l'individuazione dei pazienti da trattare, e il medico nucleare, il cui ruolo sta cambiando e deve evolversi nel senso di una gestione congiunta dei pazienti, ma anche come referente nella struttura ospedaliera per queste terapie con tutto ciò che il ruolo comporta anche in termini di pianificazione delle

*Aspetti organizzativi e clinici: il mix su cui lavorare per sostenere questa innovazione*

risorse e richieste di budget da allocare alla RLT. L'intero sistema deve essere ripensato, fin dalla fase diagnostica: il centro per esempio dovrebbe avere un reparto di Medicina Nucleare dotato di PET o quantomeno avere una convenzione con strutture che possano eseguire una PET, esame diagnostico di riferimento necessario per la scelta terapeutica da parte dell'oncologo. Al di là di infrastrutture specifiche – quali stanze schermate, vasche di raccolta dei reflui, etc – anche l'assenza della PET potrebbe infatti diventare un fattore limitante per l'accesso stesso alla terapia, un aspetto che potrebbe essere superato prevedendo accordi congiunti fra ospedali. Che si tratti di investimenti sulla struttura o di instaurare una collaborazione

tra i centri, il fine resta quello di assicurare la scelta terapeutica più appropriata e non influenzata da fattori che esulano da considerazioni cliniche.

Con l'arrivo delle nuove indicazioni, assicurare l'accesso a queste terapie a un crescente numero di pazienti che potrebbero beneficiarne potrebbe inoltre trovare una chiave di volta nella nuova normativa che – recependo la direttiva europea EURATOM 59/2013 – apre alla possibilità di erogare la RLT in regime di Day Hospital e/o ambulatoriale: la stratificazione del rischio in fase di diagnosi risulta così centrale per decidere quando eventualmente destinare a questo setting assistenziale pazienti che presentano uno stato clinico non critico, rendendo il sistema estremamente più agile pur mantenendo gli stessi standard di sicurezza radioprotezionistica.

Considerazioni organizzative e aspetti più squisitamente clinici è quindi il mix su cui lavorare per sostenere l'evoluzione della medicina nucleare in atto con l'arrivo di queste nuove terapie: un intreccio di competenze che vede nel medico nucleare il motore del cambiamento, anche nella sua nuova capacità di collaborazione con l'oncologo. ➔

### Intervista a Nicola Fazio

oncologo, Direttore del Programma Tumori Digestivi e Neuroendocrini dell'Istituto Europeo di Oncologia (IEO), Milano

**L'Italia è stata pioniera nella terapia radiorecettoriale. Già negli anni '90 i medici nucleari dello IEO la sperimentavano nei tumori neuroendocrini assieme a soli due altri centri al mondo, Rotterdam e Basilea.**

**Professor Fazio, come si può riassumere l'esperienza clinica con la RLT a oggi e quali sono i pazienti eleggibili?**

Il nostro Paese, grazie alle idee pionieristiche di medici nucleari visionari, ha fatto la storia della RLT fin dagli inizi e oggi questa è una delle opzioni terapeutiche più importanti per i pazienti con tumori neuroendocrini.

I tumori neuroendocrini (in genere chiamati NET, da neuroendocrine tumors) sono tumori maligni che nascono da cellule neuroendocrine, le quali sono sparse un po' ovunque nel nostro organismo. I NET, pertanto, possono svilupparsi in molti organi diversi, oltre che avere un comportamento clinico vario e una differente risposta alle terapie. Per la loro natura, i NET vengono considerati ottimi candidati per la terapia con radioligandi (RLT), un'opzione diagnostico-terapeutica fondamentale grazie alla sua estrema precisione. L'applicazione della RLT su tumori rari come i NET ha favorito fin dall'inizio un'interazione costante e proficua fra i tanti specialisti coinvolti nella gestione della patologia, con la

*La multidisciplinarietà aiuta a gestire questa opportunità terapeutica nel modo più appropriato*

creazione di gruppi multidisciplinari in cui le competenze di ciascuno sono complementari a quelle dei colleghi. In IEO questo tipo di attività è iniziata sin dalla fine degli anni '90 e nel tempo l'esperienza e la competenza del nostro centro nella gestione dei pazienti con NET è enormemente cresciuta; si è creato un linguaggio e un approccio comune fra i vari specialisti coinvolti, il numero dei pazienti seguiti è salito notevolmente e siamo passati da un incontro multidisciplinare a cadenza mensile a una riunione ogni settimana, con 15-20 casi presentati per volta. L'indicazione della RLT per i NET è oggi ben nota e consolidata e la sua modalità di gestione multidisciplinare può fare da modello per altri contesti clinici, come il tumore della prostata, dove la RLT potrà rivestire presto un ruolo importante.

**Quali sono le aspettative e i bisogni dell'oncologo in relazione al rapporto con il**

**medico nucleare?**

È indubbio che non si può prescindere dalle conoscenze e competenze specialistiche del medico nucleare per proporre e gestire la RLT nei pazienti con NET. È altrettanto necessaria, tuttavia, un'impostazione e una cultura clinica più ampia, come quella dell'oncologo, che rimane la figura storicamente deputata a gestire il percorso clinico del paziente nella sua globalità. Si tratta di mettere insieme competenze tecniche e cliniche derivanti dalle due specialità, onde offrire al paziente una maggiore garanzia di adeguatezza del percorso terapeutico.

Ciò che più conta è creare una forma mentis comune tra i vari specialisti che aiuti a gestire questa opportunità terapeutica nel modo più appropriato.

Non si tratta solo di corredare il team multidisciplinare di specialisti bravi nella loro disciplina, ma di creare un team amalgamato con specialisti di varie discipline che abbiano una dedizione specifica alla patologia. Per ciascun paziente occorre una condivisione diagnostico-terapeutica a monte e una presa in carico collettiva. Il team multidisciplinare potrà così assicurare che i due punti cruciali per la RLT, la sua fattibilità e la sua indicazione clinica, vengano valutati adeguatamente, essendo presenti nel team sia la competenza tecnica sia

quella clinica. Ciò è valido un po' per tutti i tumori, ma per i NET forse lo è maggiormente, in quanto manca un'evidenza assoluta e spesso nello stesso contesto clinico potrebbero essere proposte alternativamente diverse terapie. È cruciale, quindi, il ragionamento clinico di gruppo, l'approccio multidisciplinare, per l'appropriatezza della cura e per la strategia terapeutica più personalizzata.

### **Quali iniziative possono essere messe in atto per creare un terreno comune e professionalità che si integrino pur avendo competenze differenti?**

I team multidisciplinari esistono, ma occorre che venga diffusa una reale cultura multidisciplinare: il medico referente che per esempio presenta il caso deve sentirsi parte del team, condividere il percorso del paziente inquadrandolo insieme ai colleghi e restando un attore fondamentale, non semplicemente 'consegnarlo' alla struttura di maggiore esperienza. Serve collaborazione, in un proficuo scambio che magari può servire anche a far crescere la voglia di emulazione da parte di altre strutture, per diventare a loro volta centri di riferimento. Creare cultura della multidisciplinarietà significa cercare di ottimizzare il percorso del paziente fin dalla

periferia, per esempio facendo formazione in modo che sempre più colleghi conoscano la RLT ma anche condividano i pazienti, oppure favorendo la condivisione delle esperienze fin dalla fase di ricerca. Il nostro Paese eccelle e ha grandi potenzialità individuali e nelle singole istituzioni, ma ha meno forza e produce meno evidenze rispetto ad altri Paesi stranieri proprio perché queste forze restano individuali, non c'è sufficiente spirito corporativo né, fra le altre cose, una gestione su scala nazionale delle terapie e degli studi con la RLT. In Italia abbiamo ottimi registri epidemiologici sui tumori, mettere a comune la grande massa di dati che possediamo anche in merito alla RLT, magari grazie alla spinta coesiva di Società Scientifiche come l'Associazione Italiana di Oncologia Medica, potrebbe essere decisivo per un ulteriore salto di qualità.

I team multidisciplinari esistono e sono aumentati di numero nel tempo, ma bisogna continuare a diffondere i concetti basilari di una reale cultura multidisciplinare. È rilevante, ad esempio, il ruolo del medico referente, cioè di colui o colei che presenta il caso al gruppo, media le informazioni e le decisioni tra il gruppo e il paziente, e coordi-

na il percorso diagnostico/terapeutico del paziente stesso. È importante che vi sia collaborazione tra i vari centri e che venga divulgata sul territorio la cultura dell'interazione multidisciplinare. Creare cultura della multidisciplinarietà significa ottimizzare il percorso del paziente fin dall'inizio. I centri di riferimento della patologia dovrebbero lavorare da un lato decentralizzando e quindi diffondendo la cultura clinica nei NET e permettendo che il giusto approccio al paziente parta dalla periferia, dall'altro centralizzando le competenze specialistiche e permettendo ai pazienti di essere inseriti in percorsi dedicati di clinica e di ricerca. Nei NET il nostro Paese ha grandi potenzialità ed eccellenze individuali e di singole istituzioni, ma esprime ancora una minore forza collettiva rispetto ad altri Paesi nella produzione di evidenze scientifiche. È auspicabile che nei prossimi anni, grazie alla cultura e alla potenzialità multidisciplinare che l'Italia ha nei NET, si lavori nell'ambito della società scientifica nazionale, ITANET, sia per meglio tracciare l'andamento epidemiologico dei NET, in collaborazione con AIRTUM, sia per condurre studi clinici su larga scala che migliorino il livello di evidenza della ricerca nel settore. ←

### Intervista a Filippo de Braud

oncologo, Università degli Studi di Milano,  
Direttore Dipartimento di Oncologia ed Ematologia,  
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

**La RLT ha le potenzialità per diventare un'opportunità di cura per molti pazienti, stando alle numerose sperimentazioni cliniche in atto.**

**Professor de Braud, quali sono le prospettive future d'impiego?**

Si tratta di una terapia a target molecolare, arrivata dopo i decisivi avanzamenti diagnostici che hanno consentito una sempre maggiore e più precisa classificazione molecolare dei tumori. Dopo la prima terapia radiorecettoriale metabolica con iodio radioattivo, si è passati all'utilizzo dei radiofarmaci nei tumori neuroendocrini, ma è già in fase avanzata lo sviluppo di molti bersagli molecolari che ne allargheranno l'impiego: oltre alla terapia con radioligandi mirata al PMSA nel tumore della prostata, la cui applicazione clinica è già una realtà e ben presto sarà disponibile anche in Italia, esistono almeno altre 25 molecole su differenti neoplasie e anche del microambiente tumorale che si stanno studiando perché diventino target adeguati per una RLT. Le indicazioni possibili sono tantissime ed è prevedibile che l'utilizzo di questo approccio terapeutico aumenterà nel prossimo futuro.

**Quali sono le maggiori necessità da soddisfare per implementare la RLT nella**

*Le Medicine Nucleari che erogano la RLT devono essere distribuite in modo omogeneo sul territorio nazionale*

#### **pratica clinica?**

Per una scelta terapeutica come questa è innanzitutto fondamentale una presa in carico multidisciplinare, rivalutando le competenze e il ruolo dei singoli componenti del team e decidendo chi guida il processo terapeutico: è impensabile, oggi, che una decisione clinica sia assunta in assenza di collegialità, a maggior ragione per tutti i pazienti che si dovessero discostare da una situazione standard. Perché la RLT possa diventare un'opzione per molti pazienti è altresì necessario un adeguamento della logistica, visto che a oggi soltanto il 20 per cento delle circa 250 strutture di medicina nucleare italiane sono autorizzate a erogarla: anche l'organizzazione che rende possibile l'applicazione di queste terapie è necessariamente multidisciplinare. Inoltre, non dobbiamo dimenticare che si tratta

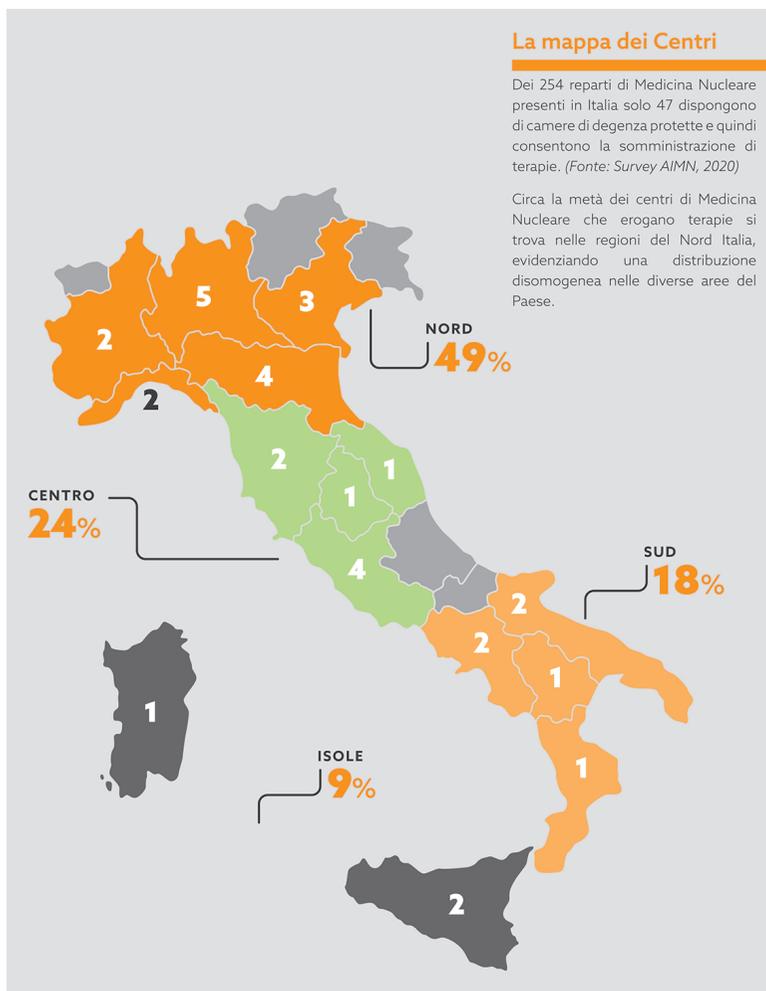
di terapie costose e per questo serve che sia garantita l'appropriatezza delle indicazioni: occorrono perciò studi solidi, che aiutino a costruire algoritmi di scelta terapeutica tali da portare alla prescrizione del trattamento ai pazienti che possano davvero trarne un vantaggio terapeutico sulla base di prove certe ottenute dalle sperimentazioni.

**Perché la multidisciplinarietà è un elemento così decisivo?**

È indispensabile perché sia garantita l'appropriatezza dell'indicazione terapeutica, un elemento sostanziale perché i pazienti ricevano il maggior beneficio dalla RLT. Le Società Scientifiche possono senza dubbio realizzare linee guida specifiche sulla terapia con radioligandi, che ne specificino le indicazioni precise nei diversi contesti di patologia. Non sono terapie per chiunque, occorre definire con chiarezza chi può trarne i maggiori vantaggi e anche il momento del percorso terapeutico in cui è più appropriato utilizzare una RLT. Per la scelta del paziente e del momento in cui impiegare il trattamento, oltre che per una gestione efficiente ed efficace della terapia, è essenziale che vi sia una reale multidisciplinarietà fra i professionisti, un'interazione continua e molto forte

che aiuta anche il paziente stesso a sentirsi preso in carico, ad avere sempre un riferimento clinico ben preciso e definito a cui potersi rivolgere in ogni momento del suo percorso terapeutico. Una reale multidisciplinarietà supera anche il problema del non poter offrire una terapia a così alta specializzazione ovunque: afferire a un team in cui le diverse competenze complementari abbiano la capacità di discriminare e decidere quale paziente inviare a quale trattamento, più o meno complesso, significa poter gestire una rete in cui accanto a centri in grado di offrire approcci standard meno complessi vi siano centri ad alta specializzazione dove poter essere sottoposti a RLT. Oggi purtroppo i reparti di medicina nucleare sono disomogenei e per il 50 per cento dislocati al Nord: se ci fosse una maggiore omogeneità sul territorio e un'ampia diffusione della cultura della multidisciplinarietà, anche il fatto di poter erogare terapie ad alta o altissima specializzazione come la RLT in relativamente poche strutture di riferimento non sarebbe un fattore limitante. ↵

## Centri che erogano la terapia con radioligandi (Febbraio 2023)



### Intervista a Michele Boero

medico nucleare, Direttore della Struttura Complessa di Medicina Nucleare dell'ARNAS G. Brotzu, Cagliari

**Il medico nucleare, all'interno del team multidisciplinare, è un attore fondamentale per far sì che la RLT venga resa disponibile: è l'interlocutore di riferimento per il management della propria azienda ospedaliera nell'illustrare i vantaggi dell'approccio teragnostico nei percorsi clinici per cui è approvato – dall'impatto positivo sulla qualità di vita dei pazienti al minor impegno clinico nel sottoporsi alle cure.**

**Dottor Boero, nel luglio 2022 nel centro da lei diretto sono stati trattati con la RLT i primi due pazienti: traguardo raggiunto dopo un percorso durato diversi mesi e di cui lei è stato principale promotore. Qual è il ruolo del medico nucleare nei passaggi da affrontare per implementare la RLT nella propria struttura e nel dialogo da sostenere con il proprio ospedale in modo da riuscirci?**

Con queste nuove terapie il medico nucleare è entrato a pieno titolo nei percorsi di cura, passando da figura coinvolta prevalentemente nella diagnosi a referente per questo tipo di interventi. In questo nuovo ruolo è per lui mandatorio fare lavoro di squadra e di interlocuzione continua con i colleghi medici e non solo: nei processi necessari a implementare la RLT in un nuovo centro così come nella gestione una volta a re-

*Con la RLT  
il Medico Nucleare  
entra a pieno  
titolo nei percorsi  
di cura*

gime, è fondamentale un coinvolgimento diretto della Direzione Aziendale.

È pertanto compito del medico nucleare illustrare con chiarezza – preferibilmente mediante una relazione scritta recante anche il parere favorevole dei clinici potenziali *referral* – i vantaggi dell'introduzione della metodica nel set delle prestazioni erogate dal reparto di Medicina Nucleare.

Questo perché è essenziale, in primis, che ci si apra a una nuova visione della medicina nucleare, intesa come disciplina non più solo diagnostica ma anche terapeutica.

Nella nostra struttura c'è stata ampia condivisione e apertura a questa opportunità terapeutica da parte degli oncologi, che da subito hanno sostenuto con forza la necessità di implementare la RLT nell'armamentario terapeutico da mettere a disposizione dei pazienti affetti da GEP-NET (tumori neuroendocrini del tratto gastroenteropancreatico), e questo ha

indotto la Direzione Aziendale ad accettare senza riserve la nostra richiesta di acquisire la metodica. Di più: assieme alla Unità Operativa di Oncologia stiamo lavorando per ottenere dall'Assessorato Regionale alla Salute la qualifica di Centro di riferimento regionale per la diagnosi e la terapia dei NET.

Inizialmente la RLT era utilizzata soltanto dopo il fallimento di altre linee terapeutiche; oggi, grazie ai dati rilevati da recenti e importanti studi clinici, viene utilizzata in una linea terapeutica sempre più precoce, con risultati sia in termini di efficacia che di tossicità molto incoraggianti. Rimane comunque immutato il compito del medico nucleare di far comprendere agli altri componenti del team multidisciplinare che esistono importanti vantaggi nell'impiego *upfront* di questa terapia. In quest'ottica, il medico nucleare è destinato quindi ad assumere un ruolo sempre più rilevante nel *decision making* riguardante la sequenza terapeutica ottimale per ogni singolo paziente.

Per quanto attiene agli aspetti autorizzativi, una volta ottenuto il *placet* da parte del management ospedaliero, il percorso per implementare la RLT prevede di avviare l'iter procedurale per essere individuati dalla Regione come centro prescrittore/erogatore della terapia, previo accor-

do con la Farmacia del proprio Ospedale che ha il compito di gestire le pratiche di approvvigionamento e i flussi di rendicontazione del farmaco. Nel nostro caso, l'approvazione regionale come centro prescrittore ha coinciso con una fase in cui era decaduta la Commissione sulle radiazioni ionizzanti che avrebbe dovuto provvedere a fornirci il nulla osta per la detenzione di radiofarmaci e l'erogazione della terapia. C'è stata perciò un'interlocuzione serrata con i politici regionali per ricostituirla ed è stato necessario illustrare loro i vantaggi della RLT e soprattutto i bisogni clinici dei pazienti sardi: è stato molto importante far comprendere come il rapporto costo/beneficio fosse positivo per la Regione, come fosse un vantaggio per il territorio offrire questa opportunità in quanto l'acquisizione della RLT avrebbe permesso di azzerare la mobilità passiva generata dalle richieste dei pazienti di rivolgersi a strutture della Penisola per sottoporsi a questo trattamento. Grazie alla grande sensibilità mostrata dai decisori politici e amministrativi nei confronti di questa innovazione tecnologica e nonostante le difficoltà legate al periodo pandemico, il nostro dossier è stato il primo a essere esaminato dalla nuova Commissione e oggi il nostro ospedale è un'azienda ad alta specializzazione che, unica in Sardegna, può offrire la RLT sul nostro territorio, ponendo questo trattamento a disposizione dei pazienti con NET in tutto il percorso di malattia. In questo modo, i pazienti

avranno la possibilità di esser gestiti in Regione durante tutte le fasi del percorso clinico: dalla diagnosi alla terapia e al follow up.

**L'interlocuzione con i decisori istituzionali gioca quindi un ruolo centrale. Volendo riassumere i passaggi meramente tecnici, qual è il percorso autorizzativo da seguire per portare la RLT in un centro?**

Una volta individuata dall'Assessorato alla Salute come centro prescrittore, la Struttura, ove già non lo possedesse, deve richiedere all'Autorità Competente il rilascio del nulla osta. Tale richiesta, a cura dell'Esperto Qualificato, riguarda l'impiego di sorgenti radioattive non sigillate per scopi terapeutici e deve includere informazioni come le generalità del Responsabile delle apparecchiature, l'ubicazione – con annessa descrizione – dei locali e delle aree destinate alla pratica, il numero e la tipologia delle apparecchiature radiogene, le materie radioattive impiegate, il carico di lavoro previsto, la descrizione della pratica, le valutazioni dosimetriche, le modalità di smaltimento dei rifiuti, le norme interne di sicurezza e di protezione. Una volta ottenuto il nulla osta, la Struttura è autorizzata ad avviare la pratica clinica.

Servono però naturalmente preparazione e competenze, così come una formazione continua a fianco dei centri di maggiore expertise: nel nostro caso, per esempio, abbiamo cercato di imparare da chi aveva maggiore esperienza e fin dall'arrivo della PET con gallio abbiamo co-

stantemente inviato alcuni nostri medici e infermieri presso la Medicina Nucleare dell'Istituto Tumori di Milano per un periodo di training affinché accrescessero le loro competenze e potessero poi condividerle con gli altri professionisti del nostro Centro. **Quali sono i processi e i bisogni strutturali necessari a implementare la RLT?**

La terapia con radioligandi è una procedura articolata – in termini di risorse, infrastrutture, competenze, requisiti regolamentari – e ci sono quindi diversi aspetti da implementare e curare nel dettaglio, senza trascurare nessun passaggio. Il primo passo è sempre la stesura di un protocollo che definisca con precisione tutti i passaggi della procedura e indichi innanzitutto compiti e responsabilità di ciascuna figura professionale coinvolta, modalità di preparazione e somministrazione del radiofarmaco, modalità di gestione del paziente dal suo arrivo nella struttura sino alla dimissione e anche dopo, con le indicazioni di tipo radioprotezionistico da seguire una volta rientrato al proprio domicilio. Per quanto riguarda i bisogni strutturali, dato che secondo la nuova normativa in materia di radioprotezione – che ha recepito la direttiva europea EURATOM 59/2013 – la RLT può essere erogata anche in regime di Day Hospital e/o ambulatoriale, non è obbligatorio il ricovero in Reparto Protetto. D'altro canto poter disporre di letti in area radioprotetta, come nel caso del nostro Centro, rappresenta un innegabile vantaggio, in quanto dà la possibilità al

medico nucleare di ricoverare quei pazienti che presentano criticità al fine di monitorarne le condizioni e di intervenire tempestivamente – ove si renda necessario – con personale esperto e qualificato. È altresì importante avere una visione prospettica: quando si decide di implementare la RLT in una struttura, occorre cercare di capire quali potranno essere i bisogni clinici del prossimo futuro in relazione agli avanzamenti delle conoscenze. La possibilità di erogare questo trattamento in regime ambulatoriale, per esempio, consente di trattare contemporaneamente un numero maggiore di pazienti e per riuscirci serve un'attenta pianificazione, oltre che una riallocazione delle risorse umane, come avvenuto nel nostro Centro. La programmazione è infatti strumento fondamentale che consente di rispondere in maniera puntuale alle richieste sia di esami diagnostici che di prestazioni tera-

### *L'apertura di nuovi centri necessita di un'attenta programmazione dell'assistenza sanitaria*

peutiche. Un'attenta programmazione è anche la chiave di volta non solo a livello ospedaliero ma anche in ambito regionale ove è necessario individuare l'effettivo bisogno di quella determinata prestazione sul territorio. Per esempio, per quanto riguarda la RLT, l'analisi delle richieste porta a stabilire che in regione Sardegna è sufficiente – allo stato attuale – un unico centro erogatore. Laddove le richieste di RLT dovessero aumentare, il che verosimilmente avverrà nel prossimo

futuro con l'estensione di questo trattamento ad altri tipi di tumori (in primis il tumore della prostata), sarà necessario rimodulare l'offerta terapeutica coinvolgendo altri centri. Occorre in altri termini mappare il territorio e inserire questo tipo di risorse dove ve ne sia reale necessità.

Si tratta di aspetti che, pur non essendo clinici, oggi non possono più essere ignorati da chi è in prima linea nell'assicurare l'assistenza sanitaria, in particolare quando si tratta di decidere che tipo di trattamento erogare. Da tempo noi medici siamo chiamati a elaborare previsioni di budget e prezzo: se è vero che la salute non ha prezzo, essa ha tuttavia un costo e tra i compiti del medico nucleare vi è quindi anche quello di concorrere alla formulazione di un'adeguata programmazione territoriale che sia in grado di rendere la RLT estremamente vantaggiosa sotto ogni punto di vista, sia sanitario che economico. ←

## I processi nella gestione ospedaliera del radiofarmaco

**L'**erogazione di terapie con radiofarmaci comporta la necessità di affrontare numerose sfide organizzative, sia per gestire i farmaci stessi, sia per consentirne un appropriato utilizzo in sicurezza. I processi da implementare, per esempio, comprendono innanzitutto le procedure per l'autorizzazione alla detenzione di ogni radiofarmaco e le modalità di gestione interna dei radiofarmaci, in modo da affrontare e risolvere le criticità strutturali relative all'utilizzo di questi particolari prodotti farmaceutici e per esempio gestirne anche lo smaltimento tramite le apposite vasche. Per ogni radioisotopo è prevista, inoltre, una specifica quantità di materiale radioattivo da poter smaltire e in diversi centri questo sta creando difficoltà organizzative che rendono complesso ampliare il numero di pazienti trattati oltre la soglia stabilita, indicata valutando il numero di posti letto nei reparti di Medicina Nucle-

*Le procedure differiscono spesso tra Regioni e anche tra Asl: definire percorsi condivisi è un obiettivo*

are del singolo centro (a meno di non andare a bilanciare l'incremento di un utilizzo diminuendo quello di un altro radioisotopo, a discapito però di altre procedure terapeutiche). Si tratta di uno scoglio da affrontare anche alla luce del d.Lgs. 101/2020, che formalmente apre alla possibilità di terapie con radioligandi in Day Hospital o in trattamento ambulatoriale, perché in molte realtà un ampliamento della platea di pazienti si potrebbe scontrare con tali limiti. Altro aspetto importante, in processi così articolati, è anche garantire su tut-

to il territorio nazionale procedure univoche per tutto il percorso di cura, dai nullao- sta alle modalità di gestione dei pazienti.

Le difficoltà organizzative sono molto eterogenee sul territorio italiano, perché le procedure previste differiscono spesso da una Regione all'altra e talvolta perfino da un'Azienda Sanitaria all'altra: proporre e implementare percorsi condivisi per la gestione delle criticità organizzative connesse all'impiego dei radiofarmaci è perciò un obiettivo per il prossimo futuro, così come stabilire processi che rendano omogenea ed efficiente la gestione del rischio connesso alle terapie con radioligandi, attraverso una corretta presa in carico della responsabilità clinica e delle procedure per la radioprotezione e anche grazie alla formazione del personale. Favorire e implementare una migliore e maggiore formazione di tutti gli operatori coinvolti, a partire dai farmacisti ospedalieri, è infatti altrettanto indispensabile. ➔

### Intervista a Laura D'Ambrosio

*fisico medico, IRCCS Istituto Nazionale Tumori G. Pascale, Napoli*

**Chiunque voglia somministrare radiofarmaci a scopo diagnostico o terapeutico deve essere preventivamente autorizzato, in rela-**

**zione ai possibili pericoli connessi all'esposizione a radiazioni ionizzanti. Dottoressa D'Ambrosio, quali sono le procedure am-**

**ministrative e i dossier da preparare per la detenzione dei radiofarmaci?**

La complessità e l'iter per l'ottenimento del nulla osta

dipendono dalla tipologia e dalla quantità delle sostanze radioattive manipolate e/o prodotte: il nulla osta per le pratiche di categoria A viene rilasciato "centralmente" dal Ministero dell'Ambiente di concerto con i Ministeri dell'Interno, del Lavoro e della Salute sentito il parere dell'Ispettorato Nazionale per la Sicurezza Nucleare (ISIN); il nulla osta di categoria B per le attività a scopo medico è rilasciato dalle autorità titolari del procedimento autorizzativo, individuate da leggi regionali, previo il parere di organismi tecnici territorialmente competenti quali ASL, VVFF, Ispettorato del lavoro e ARPA; in Campania per esempio l'autorità titolare al rilascio del nulla osta è il Sindaco. Le condizioni per la classificazione delle pratiche, i criteri tecnici di radioprotezione e i dettagli della documentazione ai fini del rilascio del nulla osta sono contenute nell'allegato XIV del d.Lgs. 101/2020.

Oltre alle informazioni generali sulla tipologia e la quantità dei radioisotopi, la documentazione a corredo dell'istanza di autorizzazione deve contenere una relazione tecnica a firma dell'esperto di radioprotezione con tutte le valutazioni di tipo radioprotezionistico e i criteri seguiti per l'ottimizzazione dell'esposizione dei lavoratori, della popolazione e dell'ambiente; dovranno poi essere individuati e analizzati gli eventuali scenari comportanti esposizioni potenziali e le modalità di intervento per prevenirle o quantomeno limitarne le conseguenze sui

*Il fisico medico  
è il garante della  
sicurezza  
di pazienti,  
operatori sanitari  
e caregiver*

lavoratori e sulla popolazione. Quanto ai rifiuti radioattivi eventualmente prodotti, dovranno essere fornite tutte le informazioni sulla modalità di raccolta, confezionamento, tracciabilità e contabilizzazione, nonché sulle modalità e procedure di verifica delle condizioni di allontanamento. Nell'utilizzo dei radiofarmaci, infatti, una parte delle sostanze resta come residuo delle manipolazioni mentre la maggior parte viene somministrata ai pazienti e da questi scaricata attraverso gli escreti.

L'emanazione del d.Lgs. 101/2020 ha comportato modifiche significative proprio alle disposizioni relative alla gestione dei rifiuti radioattivi. Il nuovo sistema normativo da un lato conferma che l'allontanamento di sostanze radioattive sia sempre sottoposto al vincolo della non rilevanza radiologica ma dall'altro, diversamente dal passato, stabilisce che sia sempre soggetto a specifico provvedimento autorizzativo. Pertanto, la relazione a corredo dell'istanza dovrà contenere informazioni dettagliate sui dispositivi di contenimento degli escreti dei pazienti

come le vasche di stoccaggio, la stima della quantità di escreti immessi nel sistema fognario direttamente dalla struttura e dal domicilio dei pazienti e si dovrà dimostrare che la quantità degli escreti immessi direttamente dalla struttura ospedaliera rispetti il criterio della non rilevanza radiologica (ovvero se, in tutte le possibili situazioni realisticamente ipotizzabili, la dose efficace a cui si prevede sia esposta una qualsiasi persona del pubblico, a causa della pratica esente, sia pari o inferiore a 10 Sv/anno). Se perciò in passato si doveva aspettare il decadimento a seconda del radionuclide impiegato, oggi occorre una dimostrazione puntuale e quindi un'autorizzazione specifica allo scarico, da aggiungere alla documentazione per il nulla osta.

All'interno del nulla osta vengono riportate prescrizioni specifiche e i limiti di detenzione istantanei e annuali per i radionuclidi di cui si è richiesto l'utilizzo. Deve essere istituito e tenuto aggiornato, pertanto, un registro di carico/scarico e ubicazione delle materie radioattive da mettere a disposizione degli organi di vigilanza. Inoltre, il nuovo decreto prevede che tutti i soggetti detentori di sorgenti di radiazioni ionizzanti debbano registrarsi su una piattaforma sul sito istituzionale ISIN e trasmettere le informazioni sulla tipologia e quantità delle materie radioattive, entro i dieci giorni successivi alla data di inizio della detenzione o dalla data di cessazione della detenzione delle sorgenti stesse. Al mo-

mento le strutture sanitarie sono esentate da tale obbligo, a esclusione delle sorgenti ad alta attività e del conferimento di rifiuti radioattivi a soggetti autorizzati.

Si tratta quindi di un costrutto molto articolato disegnato in modo da rispettare – in ogni momento della filiera e nell'impiego di questi farmaci – i criteri di radioprotezione, e che vede il fisico medico garante della sicurezza di pazienti, operatori sanitari e caregiver.

### **Quanto e come potrebbero essere snellite tali procedure, anche tenendo conto del d.Lgs. 101/2020?**

L'ingresso in vigore del d.Lgs. 101/2020 ha previsto l'obbligo per tutte le strutture di rinnovare i decreti autorizzativi entro la fine di agosto 2022 alla luce della nuova normativa. E' stato un primo banco di prova per capire come muoversi al meglio per ottenere le autorizzazioni. Fin dall'inizio è risultato evidente però che il d.Lgs. 101/2020, nel recepire la direttiva EURATOM 59/2013, ha allineato le norme in materia di radioprotezione dei lavoratori, della popolazione e dei pazienti ai più aggiornati dati scientifici e all'esperienza operativa più recente, semplificando la legislazione precedente e assicurando la coerenza con le norme e le raccomandazioni internazionali. Le procedure potrebbero essere ulteriormente semplificate in caso di introduzione in pratica clinica di nuovi radionuclidi per le strutture sanitarie già autorizzate alla detenzione di materiali radioattivi; infatti, al

momento, per ottenere un nulla osta sono necessari non meno di 6-8 mesi, tempi incompatibili con le esigenze di un reparto di medicina nucleare che continuamente si trova a poter impiegare radiofarmaci innovativi. Inoltre, considerando che la fornitura e/o la produzione di radiofarmaci avviene quotidianamente è impensabile che la comunicazione di detenzione venga fatta con la medesima periodicità: per il momento le strutture sanitarie hanno una proroga fino a marzo 2023 nell'adempimento, ma considerando che le ditte fornitrici sono già obbligate alla denuncia e che le unità sanitarie tengono registri interni aggiornati, si potrebbe ritenere opportuno e sicuramente più utile prevedere una comunicazione complessiva semestrale o annuale.

### **Quali indicazioni dare perché le procedure siano univoche su tutto il territorio nazionale e per esempio siano chiare le differenze in caso di presenza di un ciclotrone?**

Per fornire univoche interpretazioni su alcuni punti della nuova legislazione e garantire uniformità delle procedure e criteri da seguire, è necessario che esperti delle varie associazioni scientifiche si riuniscano e forniscano linee guida e raccomandazioni unitarie generali come base operativa per gli adempimenti di radioprotezione. Già negli scorsi anni le due associazioni AIFM e AIMN hanno agito in tal senso, giungendo alla pubblicazione di linee guida per i trat-

tamenti con Radio223 e con microsferine marcate con Itrio90. Non dimentichiamo che, nell'utilizzo dei radiofarmaci, la radioprotezione costituisce solo un aspetto della gestione dei pazienti e che non si può prescindere dagli aspetti clinici: per esempio, anche per la valutazione nell'ambito del rispetto del vincolo di dose occorre tenere conto della condizione del paziente e dell'assistenza che viene fornita dal caregiver, più o meno assidua e quindi con una relativa differente esposizione di cui tenere conto. In questo senso il d.Lgs. 101/2020, obbligando a una valutazione individualizzata delle decisioni e della situazione di ciascun caso, in realtà dà anche una maggiore libertà al medico, che può gestire la terapia a livello del singolo sincerandosi che i vincoli di dose siano rispettati. La valutazione della reale possibilità da parte del paziente di rispettare le specifiche raccomandazioni è affidata, infatti, dal d.Lgs. 101/2020 al medico specialista che deve effettuare tale valutazione su base individuale, tenendo conto anche delle valutazioni radiometriche effettuate dal fisico medico. Il fisico medico peraltro agisce in stretta collaborazione con i clinici – pur non facendo spesso parte in maniera diretta del team multidisciplinare, ma fornendo la sua competenza interfacciandosi con il medico nucleare che invece ne fa parte – proprio nella fase di dimissione ospedaliera: è infatti il fisico medico, sulla base del-

le misure radiometriche alla dimissione e della valutazione della biodistribuzione e dell'escrezione biocinetica del radiofarmaco, a coadiuvare il medico nel dare indicazioni utili per il paziente e, per esempio, a stabilire quando sia sicuro il suo rien-

tro sul posto di lavoro. Raccomandazioni e linee guida sarebbero infine maggiormente utili in presenza di un ciclotrone, soprattutto in relazione ai sistemi di sicurezza, alle schermature da prevedere e alla gestione dei rifiuti radioattivi. Infatti, sia

nella fase di produzione del radionuclide che in quella di sintesi del radiofarmaco vengono generati effluenti potenzialmente radioattivi in forma gassosa che devono essere gestiti e monitorati mediante sistemi impiantistici dedicati. ←

### Intervista a Vito Ladisa

*farmacista, Direttore Farmacia Ospedaliera,  
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano*

**Anche se devono sottostare a normative specifiche per la detenzione in ragione della loro radioattività, i radiofarmaci sono innanzitutto farmaci e come tali sono gestiti dalla farmacia ospedaliera. Dottor Ladisa, come devono essere gestiti internamente i radiofarmaci?**

Il farmacista ha la responsabilità della detenzione e della produzione dei radiofarmaci, come accade per tutti gli altri farmaci: trattandosi di prodotti da iniettare, per esempio, il farmacista è responsabile anche degli aspetti legati alla sicurezza microbiologica e alla sterilità delle preparazioni; inoltre, è colui che deve validare che la quantità somministrata sia corretta e corrisponda alla prescrizione medica. Ciò non significa che si parli di preparazioni galeniche, specialmente nel caso di radiofarmaci con specifica approvazione e posologia di somministrazione. Il punto è che qualunque manipolazione in ambiente farmaceutico che non sia una semplice diluizione è da considerarsi un'attività magistrale di responsabilità del farmacista: è vero anche per i chemioterapici – per quanto il

*La gestione di un'innovazione articolata come la RLT necessita di formazione continua*

paragone sia improprio, poiché quest'ambito ha logiche completamente diverse e fa caso a sé – dove si prescrive un farmaco registrato, ma poi la preparazione che viene effettivamente somministrata nel singolo paziente è sotto la responsabilità del farmacista ospedaliero. Detto questo, il radiofarmaco implica una serie di procedure per gestire la radioprotezione in termini di approvvigionamento, scarichi, informazioni al paziente e per questo è importante un'adeguata formazione dei farmacisti ospedalieri in merito.

**Come deve essere pensata/implementata la formazione degli operatori coinvolti?**

La peculiarità del radiofarma-

co è in primis la radioprotezione, perciò è necessario fare formazione in merito ai rischi nella detenzione e manipolazione di questi prodotti farmaceutici tenendo conto delle differenze esistenti fra i vari radioisotopi, che hanno differenti caratteristiche per esempio in merito al tempo di decadimento o alla capacità di penetrazione. Perché l'utilizzo dei radiofarmaci sia consapevole, inoltre, è fondamentale che la formazione dei farmacisti sia continua, così da poter gestire un'innovazione complessa come la RLT, ma anche volta a una piena conoscenza degli effetti dei radiofarmaci stessi: il farmacista può essere infatti considerato un 'facilitatore di processi' grazie alle sue competenze trasversali, che spaziano dalle questioni cliniche a quelle più prettamente amministrative, relative alla detenzione dei prodotti, fino a quelle preparatorie per la fornitura di farmaci non disponibili.

**Quale può essere quindi il ruolo del farmacista nell'implementazione della RLT?**

Il farmacista ospedaliero può

diventare un ponte fra i clinici, i fisici medici e anche i pazienti, ai quali può dare supporto e informazioni utili per il processo di cura. Il farmacista deve interagire con il medico per capire le esigenze sue e del paziente, ma anche con il malato stesso a cui può spiegare il trattamento per aumentarne la partecipazione al processo terapeutico. Inoltre, grazie alle sue competenze amministrative, il farmacista è chiamato anche a interveni-

re per la gestione e l'allocazione dei budget da dedicare ai diversi farmaci, radiofarmaci compresi: è perciò anche compito del farmacista contribuire alla programmazione ospedaliera, necessaria per prevedere quali e quanti pazienti dovranno e potranno essere candidabili alla RLT, e analizzare l'impatto di tali terapie sul budget di sistema. Il farmacista è perciò un attore importante che assieme all'oncologo e al medico nucle-

are può veicolare l'opportunità della RLT, assicurando che tutte le terapie siano rese disponibili ai pazienti ma anche monitorando l'andamento di spesa, riallocando eventualmente risorse e contribuendo ad assicurare la sostenibilità del sistema per poter garantire trattamenti, come la RLT, che incidono sul Sistema Sanitario ma producono salute, in termini di efficacia e miglioramento della qualità di vita dei pazienti. ➔

## CAPITOLO 3

## Terapie con radioligandi: la gestione del paziente e il setting assistenziale

Il d.Lgs. 101/2020, introducendo la possibilità di erogare le terapie con radioligandi in modalità diverse dal ricovero ordinario e di prevedere un'eventuale degenza ordinaria in stanze non schermate, ha aperto la strada per un maggior numero di pazienti alla possibilità di accedere a questi trattamenti ma al contempo pone le strutture ospedaliere di fronte a nuove sfide organizzative per rendere i percorsi di cura fattibili e sostenibili. Il passaggio a un regime di Day Hospital per esempio non cambia in maniera sostanziale la modalità di somministrazione, che continua a dover avvenire in stanze protette, né la necessità di posti letto e personale sanitario, sebbene modifichi le turnistiche, ma impone di individuare protocolli precisi per la dimissione e il follow-up dei pazienti, così da poter gestire al meglio il loro percorso a casa ma anche da poter affrontare adeguatamente e secondo percorsi ben codificati un loro eventuale rientro in ospedale per qualsiasi ne-

*La normativa consente di erogare la RLT senza necessità di ricovero*

cessità terapeutica. Questo è ancora più necessario nella prospettiva di un'eventuale erogazione delle terapie con radioligandi in regime ambulatoriale, che se da un lato potrebbe ulteriormente facilitare l'accesso alle cure e favorire la sostenibilità, dall'altro richiederebbe un cambiamento nell'organizzazione delle strutture per tenere conto delle mutate esigenze in termini di personale sanitario, spazi e protocolli di gestione del follow-up, oltre che una rivalutazione del tariffario nazionale che a oggi non è aggiornato per la gestione di terapie complesse come la RLT. Il Day Hospital è senza dubbio una grande opportunità per

favorire l'accesso a un maggior numero di pazienti, fermo restando gli elevati standard di sicurezza adottati nell'erogazione di queste terapie. Nonostante i radiofarmaci vengano somministrati con attività elevate hanno una dinamica tale per cui la maggioranza viene eliminata tramite le urine nelle prime ore: questo implica che – dal punto di vista radioprotezionistico e con il benessere del fisico medico che valuta ogni singolo caso – il paziente non ha la necessità di essere ricoverato, se non nei casi in cui ciò è richiesto per un problema di carattere clinico riconducibile alla complessità della sua neoplasia.

Già oggi si stanno elaborando percorsi e protocolli per la gestione in Day Hospital dei pazienti in trattamento con radioligandi: condividere le esperienze virtuose e arrivare a linee guida che individuino percorsi omogenei su tutto il territorio, anche grazie al contributo delle Società Scientifiche di riferimento, è perciò un obiettivo da porsi per il prossimo futuro. ➔

### Intervista ad Alfredo Muni

*medico nucleare, Direttore Medicina Nucleare Azienda Ospedaliera, Alessandria*

**Secondo una recente indagine AIMN-AIFN, in Italia sono presenti 225 posti letto in degenza protetta nei reparti**

**di medicina nucleare, equivalenti a 3.7 posti per milione di abitanti. In considerazione di un utilizzo sempre**

**più ampio di queste terapie dovuto all'arrivo di nuove indicazioni – quali il tumore alla prostata in fase metasta-**

**tica – che ampliano decisamente la platea di pazienti, oggi l'apertura alla possibilità di erogare le terapie in Day Hospital prevista dal d.Lgs. 101/2020 può costituire una svolta.**

**Dottor Muni, quale può essere un paradigma/modello virtuoso per organizzare il percorso del paziente in Day Hospital?**

Innanzitutto, la possibilità di erogare terapie con radiofarmaci in regime di Day Hospital è un'occasione importante, che potrebbe aiutare a limitare la mobilità passiva in medicina nucleare; tutto ciò è ancora più essenziale in vista del prossimo futuro, quando le indicazioni si allargheranno da tumori relativamente rari come i NET a tumori come la prostata, con maggiore prevalenza e incidenza. L'aspetto organizzativo sarà perciò cruciale e in Piemonte, per esempio, è al vaglio della Rete Oncologica Regionale una proposta per attivare un modello *hub and spoke*: oltre a potenziare il numero di camere di degenza ordinaria, serve infatti attivare DH nei centri di medicina nucleare che ne sono sprovvisti, creando una rete di reparti di medicina nucleare ossia istituendo un piano di mutuo soccorso tra le strutture secondo una logica di rete. L'obiettivo dovrebbe essere erogare le terapie ad alto rischio di complicanze ed eventi avversi in centri di medicina nucleare provvisti di letti di degenza, e trattare i pazienti a minor rischio in Day Hospital in *centri spoke*, periferici, più vicini al domicilio del paziente. In questi ultimi potrebbero afferire per i trattamenti successivi al primo anche i pazienti

trattati in *centri hub* che però non abbiano manifestato criticità alla prima erogazione. Dalla letteratura scientifica emerge infatti che i pazienti che non sviluppano una reazione avversa al primo trattamento non ne avranno nemmeno ai trattamenti successivi.

È verosimile che la maggioranza delle terapie possa essere gestita in Day Hospital, anche perché il motivo di un eventuale ricovero non è tanto il rischio radioprotezionistico – visto che la maggioranza del radiofarmaco viene eliminata nelle prime ore e il nulla osta del fisico medico assicura che il paziente può rientrare al domicilio in completa sicurezza – quanto la criticità del paziente stesso e il suo intrinseco rischio di complicanze.

Tutti i reparti di medicina nucleare potrebbero perciò erogare servizi di terapia, pur con differenti modalità: idealmente qualsiasi reparto potrebbe avere camere da dedicare al Day Hospital; serve concordare il numero di accessi, ma si tratta di una questione più burocratico-amministrativa che clinico-organizzativa, da gestire con l'aiuto del fisico medico. I Day Hospital però dovranno essere attivati, perché a oggi in medicina nucleare sono quasi nulli e serve invece attivarne di specifici viste le esigenze peculiari in termini di competenze, tecnologie e organizzazione. In Piemonte esistono per esempio due strutture (l'Ospedale di Alessandria e il Mauriziano di Torino) che possono erogare RLT con posti letto di degenza ordinaria e si stanno realizzando stime per valutare le necessità cliniche regionali, con l'obiettivo di estendere ad almeno al-

tre due città, Novara e Cuneo, la possibilità di accedere a un Day Hospital di medicina nucleare. Naturalmente i volumi di pazienti e i carichi di lavoro non sono gli stessi di un Day Hospital oncologico, inevitabilmente molto più ampi rispetto a quelli possibili per un DH di medicina nucleare, e questo è un elemento di cui va tenuto conto nella gestione delle risorse e nella strutturazione dei centri.

**Quali sono le maggiori sfide organizzative e gestionali e come superarle?**

Serve senza dubbio un coinvolgimento delle istituzioni, che potrebbero aiutare per esempio a snellire i tempi burocratici per la detenzione dei radioisotopi e soprattutto mettere in campo finanziamenti e risorse: occorre fra le altre cose fornire alle strutture vasche per i reflui adeguate al nuovo carico di lavoro, non più solo diagnostico ma anche terapeutico, adeguare gli scarichi dei bagni, fornire personale. Pensiamo al fisico medico: i Direttori Generali devono iniziare a guardare con occhi nuovi a questa figura sanitaria, perché si tratta di una professionalità indispensabile per l'erogazione della RLT e per la dosimetria successiva al trattamento. Questa – intesa come valutazione successiva, specialmente nel caso di farmaci approvati da AIFA e che quindi hanno un dosaggio fisso – è infatti richiesta dal d.Lgs. 101/2020 per valutare per esempio la dose erogata a una lesione e stimarne l'efficacia prendendo decisioni per gli ulteriori trattamenti: per tutto questo è necessario il fisico medico, una figura ancora scarsamente presente negli

ospedali che perciò è importante potenziare, eventualmente lasciando alle singole aziende ospedaliere la possibilità di formalizzare contratti di consulenza.

Un'altra sfida è poi la remunerazione, perché i DRG per ricovero ordinario e a maggior ragione per Day Hospital non coprono la spesa di terapie innovative come i radiofarmaci, che implicano processi e percorsi complessi per la loro erogazione oltre a essere essi stessi molto costosi: oggi un ricovero ordinario è previsto per queste terapie nel DRG 409 e in media viene rimborsato con 1.471 euro, un Day Hospital in media con 353 euro, cifre largamente insufficienti a coprire ciò che implica la somministrazione di una terapia radiometabolica. Viene in aiuto la possibilità di scorporare da questo rimborso il costo del radiofarmaco, peraltro elevato: il Lutezio-177 Luoxodotretotide per esempio è stato per tre anni finanziato attraverso il Fondo Innovativi Oncologici (FIO); allo scadere dell'innovatività, Regioni come il Piemonte – sulla scorta dell'esperienza della Lombardia – hanno trovato la soluzione di erogarlo rendicontandolo in file F, ma è senza dubbio necessario trovare metodi perché la remunerazione della terapia sia più adeguata e l'onere non cada sui centri che la erogano. Senza contare poi il costruito altamente qualificato di competenze e di infrastrutture che viene richiesto: tutto ciò non deve diventare per l'ospedale un deterrente al trattamento dei pazienti, specialmente per i centri spoke con solo Day Ho-

spital, ed è perciò importante rivalutare i DRG e/o trovare metodi per finanziare in maniera adeguata le terapie in medicina nucleare. Anche le Società Scientifiche si stanno impegnando in questo senso, sebbene la presenza di fatto di 21 Sistemi Sanitari diversi possa complicare il quadro; tuttavia, eventuali idee o esperienze virtuose potrebbero e andrebbero messe a fattor comune per individuare modalità che consentano ai centri di erogare le terapie, anche attraverso una negoziazione diretta con gli assessorati. In questo senso è importante anche il lavoro del Tavolo tecnico aperto al Ministero di cui ho fatto parte e che si occupa della revisione dei DRG connessi alle tecnologie innovative: i DRG attuali devono essere rivisti per non essere anacronistici. E anche la possibile applicazione ambulatoriale, che il d.Lgs. 101/2020 consente, si scontra soprattutto con la difficoltà di remunerazione: in questo caso la retribuzione dell'ospedale per la prestazione resa cadrebbe nel tariffario nazionale e il nomenclatore ancora non prevede terapie avanzate di questo tipo.

Sarà necessario rispondere a queste sfide e valutare i bisogni delle diverse Regioni, auspicabilmente con un coordinamento anche a livello nazionale, in modo da organizzare e strutturare percorsi per i pazienti così da garantire che ogni Regione possa offrire la RLT in regime di Day Hospital per le esigenze attuali e del prossimo futuro: le sole strutture di degenza in medicina nucleare non basteranno a

soddisfare le necessità di maggiore accesso che si avranno all'aumentare delle indicazioni della RLT, un'adeguata organizzazione dei percorsi di Day Hospital specifici di Medicina Nucleare potrebbe invece essere sufficiente, sempre tenendo conto delle peculiarità specifiche e del fatto, per esempio, che non si possono ipotizzare volumi di lavoro analoghi a un Day Hospital oncologico (il che implica di considerare altre dinamiche al fine di mantenere la remuneratività per la struttura erogante).

### **Come può essere gestito il percorso di follow-up dopo Day Hospital?**

In realtà il follow up non è critico, perché il paziente che dovesse tornare per una successiva problematica, per esempio, sarebbe comunque 'freddo' e non più radioattivo, perciò non richiede particolari accorgimenti: al momento della dimissione il paziente è debolmente emittente in quanto la maggioranza dell'attività del radiofarmaco viene eliminata nelle prime ore dalla somministrazione. Quindi è sufficiente che, in collaborazione con il fisico medico preposto alla valutazione dosimetrica in uscita, il medico nucleare fornisca al paziente le adeguate informazioni e le norme di radioprotezione, tenendo conto delle caratteristiche individuali e del contesto personale, domiciliare e lavorativo di ciascun caso. Anche il follow up perciò dovrebbe e potrebbe essere gestito entro la rete, come tutto il percorso del malato a partire dall'accesso alla RLT. 

### Intervista a Laura Chiacchiararelli

*fisico, Direttore di Struttura Complessa U.O.C  
Fisica Sanitaria dell'Ospedale San Camillo-Forlanini, Roma*

**Per implementare la RLT la figura del fisico medico, che gestisce il paziente assieme al medico nucleare, è dirimente anche perché in grado di indirizzare i processi e aiutare nell'applicazione delle normative.**

**Dottoressa Chiacchiararelli, alla luce del DL 101/2020, come può essere gestita e guidata l'apertura all'utilizzo in Day Hospital?**

Le novità introdotte dalla normativa sono dirompenti, perché danno la possibilità di portare la terapia radiometabolica in un setting ambulatoriale: oggi resta l'obbligo di ricovero soltanto per lo Iodio<sup>131</sup> nei trattamenti che superino i 600 MBq, per tutti gli altri radioisotopi alfa e beta emettenti, quelli già in uso ma anche i più innovativi allo studio in sperimentazioni avanzate, la degenza non è più obbligatoria e questo apre a innumerevoli possibilità terapeutiche in Day Hospital. Anche il San Camillo-Forlanini – che, non avendo stanze schermate, finora era escluso dalla possibilità di erogare RLT – ha richiesto il nulla osta per la somministrazione per via ambulatoriale per cui abbiamo già individuate due stanze in area fredda, una possibilità impensabile fino a due anni fa. Un reparto di medicina nucleare che oggi voglia implementare un Day Hospital per terapia radiorecettoriale ha due vincoli: la valutazione degli scarichi e l'esposizione della popolazione (in primis, i fami-

*Per radioisotopi diversi dallo Iodio, non è necessario che la stanza del trattamento sia schermata*

liari del paziente che torna a casa), entrambi parametri che vengono gestiti dal fisico medico e/o l'esperto di radioprotezione, figure che sovente coincidono.

Se in passato servivano sempre stanze schermate e scarichi fognari collegati a vasche di smaltimento dei reflui – due elementi che implicavano una gestione onerosa del personale e costi molto elevati per le infrastrutture – oggi il d.Lgs. 101/2020 tramite l'Allegato XIV dispone la valutazione degli scarichi caso per caso e così consente ampia libertà di utilizzo per esempio dei radioisotopi alfa/beta emettenti, che sono a corto raggio ovvero emettono radioattività solo in prossimità del punto di rilascio [per esempio meno di un millimetro nel caso degli alfa emittenti ndr] e quindi non comportano un rilascio di radioattività esterna al paziente. Ciò implica che la stanza del trattamento non debba necessariamente essere schermata, consente di trattare il paziente poche ore senza do-

ver collegare gli scarichi alle vasche ma indirizzando le deiezioni nella normale rete fognaria: tutto ciò semplifica quindi le procedure, pur nella necessaria valutazione da parte del fisico medico chiamato a un'attenta programmazione dell'impatto ambientale delle terapie effettuate dal reparto nell'arco annuale oltre che alla valutazione di ogni singolo caso – per esempio per radioisotopi che abbiano picchi gamma, in grado di diffondersi per decine di centimetri.

Il secondo vincolo è l'esposizione della popolazione, controllando che il paziente alla dimissione non comporti un'erogazione: il limite previsto per la popolazione è 10  $\mu$ Sv/anno, perciò il fisico medico è chiamato a compiere un'attenta valutazione dell'impatto radiologico delle terapie radiometaboliche stimando i prodotti escreti in ambulatorio e a casa. Il d.Lgs. 101/2020 obbliga a fare una stima previsionale delle emissioni in modo da mantenersi al di sotto della soglia stabilita per la popolazione, ma apre a una maggiore libertà di impiego delle particelle radioattive a corto raggio, ovvero pressoché tutti i nuovi farmaci. Anche per gestire al meglio l'apertura all'uso in Day Hospital sarebbero comunque auspicabili Linee Guida ministeriali per l'interpretazione del d.Lgs. 101/2020; a oggi non ve ne sono e pertanto sono legge gli Allegati XIV e XXV che regolano questi aspetti dei

vincoli radioprotezionistici. Il d.Lgs. 101 che di fatto apre al DH costituisce una grande opportunità per la terapia radiometabolica, una volta possibile solo in grandi strutture attrezzate con stanze schermate e vasche di raccolta reflui: il fisico medico è chiamato a fare una valutazione di impatto radiologico e, facendo una stima, ora può autorizzare tantissimi trattamenti ad un uso ambulatoriale.

Ciò è valido anche per il radiofarmaco attualmente autorizzato per il trattamento dei NET e fino ad ora erogato in regime di ricovero: il Lutezio è un emettitore beta, con una profondità massima di penetrazione nel tessuto di circa 2 millimetri, però ha anche una debole componente gamma. Per questo è centrale la valutazione da parte del fisico medico dell'impatto della radioattività sugli scarichi e per la popolazione: ma fatto questo, il trattamento in DH è consentito dalla norma ora in vigore purché si rispetti quanto stabilito per la dimissione del paziente nell'allegato XXV ovvero che "il paziente non deve comportare un'attività superiore a 0,3 mSv/trattamento". E nel caso delle terapie ora a disposizione a base di Lutezio questo valore è in genere 10  $\mu$ Sv.

**Quali sono gli elementi principali di cui tenere conto nella gestione del rischio e nella radioprotezione? Ci sono passaggi specifici da fare sin dalla richiesta di autorizzazione?**

Serve un'attenta stima previsionale da parte del fisico medico, che deve valutare i due vincoli suddetti – scarichi ed

esposizione della popolazione – nell'ambito del proprio contesto operativo. Per farlo occorre considerare le stanze disponibili per il trattamento e i loro tempi di occupazione, i radioisotopi che si vorranno utilizzare e i cicli terapeutici necessari: in questo modo si può ottenere un indice di occupazione e quindi decidere come impegnare le stanze e stimare il numero dei pazienti trattabili. Una volta individuato il numero dei casi da poter trattare con i diversi radioisotopi si procede a una stima dell'impatto ambientale, che nuovamente deve essere calata nel contesto: occorre valutare il flusso del sistema fognario, le caratteristiche degli impianti di depurazione delle acque, le peculiarità del contesto urbano. Quindi ci si confronta con il limite a valle dei 10  $\mu$ Sv/anno stabilito dalla normativa e se con l'attività prevista questo viene superato, di concerto con il medico nucleare si procede a modifiche fino a ottenere un carico radioattivo complessivo inferiore alla soglia e il relativo numero complessivo di pazienti che si potranno trattare in un anno con ciascun radioisotopo. Naturalmente, se nel corso del tempo le esigenze cliniche mutano è possibile modificare le richieste di autorizzazione al trattamento con i diversi radioisotopi, provvedendo a ridistribuire il carico radioattivo sui radioisotopi di volta in volta più necessari. Questo per quanto riguarda i passaggi a monte, legati alla struttura e necessari all'ottenimento dell'autorizzazione. Ci sono poi passaggi inerenti a ogni singolo paziente, anche

questi volti ad assicurare la sicurezza dal punto di vista della radioprotezione. La dosimetria iniziale specifica per ciascun paziente, per indicare a ciascuno quale possa essere il dosaggio più adatto al singolo caso, non è fattibile con le risorse attuali ma non è neanche sempre necessaria oltre che non specificamente richiesta dal d.Lgs. 101/2020: per tutti quei radiofarmaci per cui esiste un'AIC che indica uno specifico dosaggio, come per esempio il Lutezio-177 Luoxodotretotide, la dosimetria iniziale non serve perché qualsiasi impiego a dosi differenti dovrebbe passare attraverso una valutazione tramite studi clinici o sarebbe *off label*. La dosimetria come ottimizzazione della terapia serve perciò per terapie non standard per cui non è già indicato un dosaggio frutto dei numerosi studi condotti nelle fasi di sperimentazione che hanno portato alla registrazione del radiofarmaco. Mentre la dosimetria è importante sempre alle dimissioni, quando il fisico medico deve misurare il paziente per accertare che sia 'freddo' e non comporti un'attività superiore a 0.3 mSv in uscita, per trattamento: attività residua che non desta preoccupazione, tanto che cerotti e altri materiali di medicazione possono essere smaltiti nei normali rifiuti urbani. E ciò significa anche che un eventuale rientro in ospedale a seguito di eventi avversi, per esempio passando da un pronto soccorso, non deve impensierire perché il paziente non è emittente, ferma restando la possibilità per i clinici di contattare la struttura

che ha erogato la terapia al paziente in caso di dubbi.

### **Come gestire i processi decisionali di concerto con il medico nucleare, in termini di responsabilità clinica?**

Il fisico medico e il medico nucleare lavorano in stretta e continua collaborazione, anche se la fase di maggiore impegno è la costruzione iniziale dei protocolli operativi: il fisico medico non viene interpellato caso per caso ma chiamato a discutere i pazienti che si discostano dalla norma, in cui per esempio si sia resa necessaria una degenza prolungata. Il fisico medico è il garante, con la sua firma, del-

l'applicazione corretta della norma radioprotezionistica, il medico nucleare si occupa della gestione clinica del caso e valuta per esempio quanto farlo sostare, confrontandosi con il fisico medico quando necessario. I protocolli per la gestione della dimissione interni all'azienda peraltro sono condivisi e chiari, a maggior ragione nei casi di farmaci approvati per i quali esistono precise indicazioni d'uso e dosaggio da parte di AIFA dalle quali non ci si può discostare a meno di ipotizzare impieghi *off label*.

La figura del Fisico Medico è quindi indispensabile nella

RLT, ma purtroppo non è presente in tutti i centri: un ostacolo risolvibile con un sistema di collaborazione a rete in cui un professionista funga da riferimento per più di un centro. Si tratta infatti di assicurare le competenze necessarie soprattutto nei passaggi più impegnativi del processo, quali le valutazioni radiologiche per la richiesta di autorizzazione e per la definizione dei protocolli operativi, per poi alimentare una collaborazione rimanendo disponibili al confronto su singoli casi che si discostano dalla norma. ↩

## CAPITOLO 4

## Il ruolo delle terapie innovative come volano di sviluppo dell'offerta di salute al paziente

**U**n adeguamento delle infrastrutture e dell'organizzazione dei centri è prerequisito fondamentale perché sia possibile garantire l'accesso alla terapia con radioligandi a tutti i pazienti eleggibili al trattamento. Gli elementi strutturali e organizzativi di cui tener conto sono molti, stante la complessità della terapia, dalla disponibilità di vasche di smaltimento alle procedure per la detenzione dei radioisotopi, fino alla gestione della RLT in associazione alle altre attività presenti nei reparti di Medicina Nucleare; un elemento altrettanto indispensabile è la costituzione di team multidisciplinari che possano fornire tutte le competenze essenziali alla prescrizione, all'erogazione e al follow-up della terapia con radioligandi. Gli adeguamenti richiedono perciò investimenti che tuttavia possono rivelarsi un'occasione per bilanciare e ampliare l'offerta di cura, sia

*Un adeguamento dei centri è necessario per garantire l'accesso alla RLT a tutti i pazienti eleggibili*

nella prospettiva degli ospedali pubblici, sia in quella dei centri privati accreditati. Sulla scorta di quanto avvenuto in passato con la messa a punto delle Breast Unit e visti i vantaggi che ne sono derivati in termini di outcome clinici dei pazienti, la terapia con radioligandi potrebbe diventare prerogativa di Reparti ad alta specializzazione che possano offrire il massimo dell'expertise necessaria alla gestione dei pazienti. Si tratta di un'opzione che potrebbe rivelarsi percorribile

per uniformare l'approccio su tutto il territorio nazionale: se fossero definite le caratteristiche di questi possibili Reparti ad alta specializzazione, questi potrebbero essere istituzionalizzati per avere ovunque, in tutta Italia, un approccio che segua lo stesso percorso, garantito appunto dalla presenza nel team multidisciplinare di tutte le professionalità necessarie. In questo modo sarebbe per esempio possibile istituire convenzioni e/o collaborazioni fra centri diversi, dando luogo a team multidisciplinari inter-aziendali. Un approccio simile potrebbe aiutare le strutture prive di una specifica professionalità ad accedere a tale competenza attraverso un altro centro che ne sia dotato, nell'ottica di ampliare i punti di accesso alla terapia per i pazienti su tutto il territorio nazionale pur mantenendo l'erogazione della terapia con radioligandi appannaggio di Unità altamente specializzate. ➔

### Intervista ad Attilio Bianchi

*Direttore Generale, IRCCS Istituto Nazionale Tumori G. Pascale, Napoli*

**Per le sue caratteristiche di terapia innovativa e per gli elementi strutturali, organizzativi e di competenze che implica, la RLT può essere implementata al meglio nei centri ad alta specializ-**

**zazione. Dottor Bianchi, quali benefici si potrebbero ottenere dall'avere una 'Radioligand Therapy Unit'?**

Nel nostro Istituto esiste una Radioligand Therapy Unit compresa nella Struttura

Complessa di Medicina e Terapia Radiometabolica e da anni - prima come attività di ricerca e più recentemente come momento del percorso clinico in specifiche patologie - la RLT viene regolarmente

effettuata. Nella nostra Radioligand Therapy Unit sono coinvolte differenti figure professionali: medici nucleari, infermieri, tecnici di radiologia medica, radiofarmacisti e fisici, che contribuiscono ad assicurare un alto livello della prestazione.

La Radioligand Therapy Unit è il braccio operativo del gruppo multidisciplinare "Tumori Neuroendocrini" composto da oncologi, chirurghi, radiologi, patologi, endoscopisti, laboratoristi e così via, deputato a identificare i pazienti eleggibili a tale trattamento in funzione del percorso terapeutico complessivo del paziente, della sua condizione generale di salute e dello status di malattia.

Avere in Istituto una tale Unità comporta per i pazienti indubbi benefici: innanzitutto, la riduzione/blocco della migrazione sanitaria in altre regioni dei pazienti da sottoporre a RLT, rendendo peraltro l'Istituto un polo di attrazione per i malati delle Regioni limitrofe e/o vicine dove tale approccio terapeutico non viene offerto. Questo nella prospettiva del sistema. Dal punto di vista dell'assistito, inoltre, la presenza dell'Unità comporta anche la possibilità di gestire tutte le possibili soluzioni diagnostiche e terapeutiche per la specifica patologia in Istituto, senza costringere i pazienti a giri stressanti da un centro all'altro per i vari momenti diagnostici e di terapia.

**Che cosa possiamo imparare dalle esperienze già fatte in termini di Unità dedicate e specifiche?**

Sappiamo che questa scelta genera vantaggi notevoli:

l'Unità dedicata comporta l'armonizzazione dei percorsi diagnostico-terapeutici, evita al paziente inutili e frustranti attese per l'esecuzione di test e trattamenti e soprattutto consente una visione unitaria della patologia.

Le Unità dedicate, in conclusione, garantiscono ai pazienti uno staff con expertise nella patologia, elevati standard di cura, la possibilità di accesso a terapie innovative, una drastica riduzione dei tempi di attesa con notevoli vantaggi per i pazienti in termini di *outcome* clinici.

**Come potrebbe essere inserita una simile unità in centri come il suo, dove la struttura è organizzata per patologie d'organo?**

Nel nostro Istituto la Radioligand Therapy Unit è di fatto già inserita in almeno due diversi Dipartimenti organizzati per patologia d'organo: quello delle neoplasie gastrointestinali per i tumori neuroendocrini del tratto gastroenteropancreatico e quello delle neoplasie del tratto genitourinario per il carcinoma della prostata. Trattamento, prognosi e follow-up di queste due patologie in particolare, ma di tutta l'oncologia in generale, sono aspetti cruciali. Un approccio specifico ed estremamente specializzato è fondamentale per seguire il corso della malattia e, attraverso test diagnostici mirati e definitivi, arrivare alla terapia più appropriata. I chirurghi oncologi e gli oncologi medici devono spesso confrontarsi con la complessità dei quadri clinici di queste patologie in periodi temporali medio-lunghi e in questo l'Unità dedica-

ta determina un valore aggiunto, definendo il migliore trattamento in assoluto e quando effettuarlo in considerazione delle peculiarità del paziente, che può trarre benefici da un approccio clinico personalizzato, dalla chirurgia mininvasiva a quella più tradizionale, dall'integrazione con chemio e radioterapia in *setting* neoadiuvante o adiuvante, e così via.

Una Radioligand Therapy Unit richiede elementi strutturali e organizzativi non sempre presenti in tutte le Aziende Ospedaliere, in primis un reparto di Medicina Nucleare (per l'autorizzazione alla detenzione dei radionuclidi e delle loro quantità sufficienti alla richiesta clinica, vasche di raccolta e decadimento dei reflui, etc.) in collegamento armonico con il team multidisciplinare di riferimento per tutte le competenze essenziali alle scelte terapeutiche più idonee per quel paziente, in quel determinato momento della malattia, al follow-up e così via. L'adeguamento delle infrastrutture e dell'organizzazione dei centri - che rappresenterà un prerequisito essenziale per offrire la terapia con radioligandi a tutti i pazienti eleggibili al trattamento - per i costi strutturali e organizzativi richiederebbe probabilmente investimenti non sempre sostenibili. In quest'ottica un'organizzazione per macroaree tipo *Hub and Spoke*, come quella promossa dall'IRCCS Istituto Nazionale Tumori di Napoli, potrebbe essere la soluzione più indicata e percorribile nell'immediato, per bilanciare e ampliare l'offerta di cura. ➔

### Intervista a Sergio Baldari

medico nucleare, Direttore Unità di Medicina Nucleare  
del Policlinico G. Martino, Messina

**La RLT è oggi un esempio fra i più promettenti della medicina personalizzata di precisione, ma comporta sfide organizzative importanti. Professor Baldari, perché investire sulla RLT e nell'adeguamento infrastrutturale che richiede?**

Questa terapia ha dimostrato di avere grande efficacia in termini di arresto della progressione della malattia tumorale, di risposta obiettiva – vale a dire evidenza radiologica di riduzione del carico lesionale – e di qualità della vita, per miglioramento di eventuali sintomi ed elevato profilo di sicurezza e tollerabilità. Rappresenta pertanto un'importante opportunità di cura da offrire a tutti i pazienti per i quali vi sia corretta indicazione. L'investimento delle risorse necessarie viene ampiamente bilanciato, non solo dalla soddisfazione del bisogno dei pazienti, ma anche dalla realizzazione di un percorso di cura completo e caratterizzato senza dubbi da un favorevole rapporto costo/beneficio. Basta considerare, infatti, che la domanda clinica del trattamento verrebbe soddisfatta in altri contesti extraregionali, generando alla lunga costi ovviamente ben superiori, non solo per le casse regionali, ma soprattutto per i pazienti e i familiari; senza contare i costi immateriali quale è ad esempio il disagio di doversi recare fuori dal proprio territorio. Risulta assai utile quindi l'interlocuzione

*Questa terapia pone una sfida culturale al medico nucleare attivando un'interlocuzione continua con l'oncologo*

con la propria regione per condividere un piano programmatico e prevedere investimenti specifici al fine di evitare la migrazione passiva. **Come questo investimento può trasformarsi in un volano di valore per la struttura che diventi centro di erogazione di RLT?**

La RLT è senz'altro da ascrivere al modello della medicina personalizzata che rappresenta la modernità delle cure ed è un traguardo importante che si raggiunge attraverso un percorso di innovazione scientifica, di sviluppo tecnologico e di alta formazione. Questa terapia pone infatti una sfida culturale al medico nucleare che deve avere consapevolezza delle prospettive di sviluppo del trattamento anche in relazione alle altre opportunità di cura possibili e conoscerne vantaggi e svantaggi, attivando perciò un'interlocuzione continua e proficua con l'oncologo ma anche con gli altri attori del team multi-

disciplinare. Tutto questo comporta una crescita culturale dell'equipe e di conseguenza della struttura, con ricadute positive sulla gestione dei pazienti e sul territorio.

**Nel caso specifico della Sicilia, a lungo c'è stato un solo centro per la RLT. Quali passaggi sono determinanti per sbloccare il percorso di sviluppo della RLT nell'isola?**

Il centro di Messina per lungo tempo è stato l'unico a poter erogare la RLT, ma non era sufficiente da solo a soddisfare la domanda clinica dei pazienti della Regione; il recente avvio di un altro centro ad ovest ha permesso di migliorare la distribuzione dell'offerta di cura. Le prerogative infrastrutturali e di organico indispensabili – come la disponibilità a offrire posti letto per ricovero e la presenza di un team gestionale che includa figure professionali dedicate – sono superabili investendo risorse limitate e prevedendo eventuali centri abilitati a ricoveri brevi (es. Day Hospital). Ciò che davvero è necessario, quindi, è un passaggio politico-amministrativo: in Regione Sicilia il Tavolo Tecnico Oncologico – di cui fanno parte tecnici a conoscenza del valore aggiunto delle terapie di Medicina Nucleare – sta prendendo in considerazione questa necessità terapeutica emergente con l'obiettivo di indicare anche le strutture che potrebbero erogarla.

Oltre alle dotazioni di personale medico e sanitario e infrastrutturali, dalle vasche di raccolta dei rifiuti radioattivi ai posti letto in degenza protetta, l'apertura di uno o altri centri deve necessariamente tenere conto dell'importanza della formazione dei team multidisciplinari: il centro di Messina, che ha già intrapreso

l'iter per diventare centro prescrittore e ha quindi un'esperienza in merito, potrebbe essere accanto alle nuove strutture che verranno identificate così da sostenerle sia nel percorso per arrivare all'autorizzazione, sia nella risoluzione delle problematiche relative alla gestione dei radiofarmaci, sia per la formazione del per-

sonale. Tutto ciò è valido anche se si proporranno strutture private accreditate: gli ospedali pubblici hanno come vocazione l'assistenza, la formazione e la ricerca mentre le strutture private sono votate all'assistenza, ma potranno essere d'aiuto anche come collettore di pazienti per la ricerca scientifica. ➔

### Intervista ad Andrea Lenzi

*endocrinologo, Direttore del Dipartimento di Medicina Sperimentale del Policlinico Umberto I, Roma*

**Già nel 2016 presso il Policlinico Umberto I di Roma è stata costituita un'Unità Multidisciplinare, NETTARE (NeuroEndocrine Tumors TAsk foRCE), attiva su un omonimo PDTA aziendale per la gestione complessa e integrata dei tumori neuroendocrini.**

**Professor Lenzi, lei dirige questa Unità: come organizzare i team multidisciplinari per consentire l'erogazione della RLT?**

Il team multidisciplinare è centrale ed è un grande valore aggiunto. Deve prevedere un'organizzazione a pianta circolare, più che una struttura piramidale, riunendo funzionalmente tutte le Unità Operative coinvolte nella diagnosi e cura dei tumori neuroendocrini, assicurando l'adempimento della multidisciplinarietà dell'assistenza. Ciò garantisce completezza e semplificazione del percorso ai pazienti affetti da tumore neuroendocrino. Si tratta quindi di raggiungere una gestione rapida e integrata, diagnostica e terapeutica del paziente ad opera di Struttu-

*Il team multidisciplinare è centrale ed è un grande valore aggiunto per la RLT*

re che si sono consolidate negli anni, diventando riferimento a livello regionale e nazionale.

Il conseguimento dei suddetti obiettivi passa da una capillare interfaccia fra specialisti che vedono come centrale il paziente e che si declina in diversi step progressivi, che vanno dalla presa in carico all'inquadramento clinico e diagnostico del paziente mediante indagini laboratoristiche di primo livello e indagini radiologiche di secondo e terzo livello, alla valutazione multidisciplinare mediante meeting clinici settimanali per la pianificazione del percorso terapeutico e per la facilitazione e coordi-

namento del percorso diagnostico previsto nel follow-up. Grazie al rigore del percorso e al confronto fra figure specialistiche è possibile identificare collegialmente, durante le riunioni cadenzate, i pazienti che per impossibilità al trattamento chirurgico o progressione di malattia con le linee terapeutiche previste siano candidati alla RLT e, grazie alla pianificazione prevista dai PDTA, consentire l'erogazione dai centri regionali qualificati. Al medico del territorio viene chiesto di accorgersi del problema, perché è difficile esportare le equipe multidisciplinari in maniera capillare e potrebbe anche essere inutile creare PDTA simili al di fuori dei centri di riferimento. Come accade nell'ambito della gestione delle malattie rare, nel caso della RLT un Centro di riferimento regionale può essere sufficiente ma serve un coordinamento nazionale che garantisca ovunque possibilità di accesso ai diversi nodi di un'organizzazione assistenziale pensata come una rete: è

questo il prossimo passo da compiere per far sì che l'inefficienza del sistema non sia causa di una 'perdita' dei pazienti.

### **Quali expertise deve includere il team multidisciplinare?**

Deve essere strutturato in modo da poter mettere in atto tutta l'esperienza dei singoli, fortificata dal costante confronto multidisciplinare. Oltre all'endocrinologo deve includere clinici di differente estrazione, le figure chirurgiche e radiologiche, l'esperienza del patologo clinico e dell'anatomo-patologo, il medico nucleare e il farmacologo clinico; il fisico medico non discute il caso clinico, ma è altresì una figura indispensabile perché la terapia possa essere erogata.

Nella nostra realtà il team organizzato per una gestione capillare del paziente è composto da endocrinologi, impegnati nella regia della gestione del paziente fin dalla presa in carico; da oncologi, coinvolti in un ambulatorio condiviso, appunto a impostazione circolare, in cui il paziente viene accolto senza essere fisicamente "dall'altro lato della scrivania", ma in cui è coinvolto al fianco dei medici in una battaglia contro il tumore, in una visione più ampia e moderna della gestione del paziente oncologico; vi sono poi gastroenterologi, fondamentali nell'inquadramento e co-gestione decisionale; anatomo-patologi, patologi clinici, radiologi ed endoscopisti, cruciali nel pro-

cesso diagnostico integrato; chirurghi addominali, che analizzano unitamente ai radiologi l'indicazione chirurgica dei pazienti in termini di fattibilità e qualità della vita del paziente; il medico nucleare, figura chiave nell'approccio teragnostico di medicina personalizzata nella gestione dei tumori neuroendocrini gastro-entero-pancreatici (GEP-NET), a garanzia dell'erogazione della RLT laddove indicata. Data l'impronta universitaria del nostro team, che da sempre rivolge lo sguardo alla ricerca scientifica, ci avvaliamo anche della figura del genetista, che deve essere considerata cruciale nella diagnostica e gestione dei GEP-NET.

### **Perché i team sono importanti e come possono creare valore aggiunto per tutta la struttura?**

L'importanza dei team multidisciplinari risiede nel risultato che si ottiene dalla collaborazione e commistione delle diverse expertise, ovvero nell'offrire percorsi di altissima qualità e facilitazioni logistiche al paziente, orientati sempre di più alla sicurezza ed efficacia delle cure e all'innovazione delle stesse.

Il team rappresenta un assetto gestionale ed organizzativo ottimale e sulla scorta dell'esempio delle Breast Unit si potrebbero anche ipotizzare Endocrine Radioligand Unit: il team infatti, grazie all'integrazione multidisciplinare e complementare di diverse figure professio-

nali, come nel caso delle Breast Unit garantisce al meglio l'applicazione della medicina di precisione e personalizzata in termini di indicazione alle più avanzate tecniche di imaging e di selezione della migliore terapia per singolo paziente.

L'identificazione dei vantaggi dell'impiego di una terapia farmacologica mirata e la messa a disposizione dei nuovi radiofarmaci sono processi fondamentali in grado di ridurre sia la tossicità delle terapie oncologiche convenzionali, sia i costi in termini economici e di efficacia e benefici sulla qualità della vita del paziente.

Il valore aggiunto è quello della "qualità" scientifica, organizzativa, logistica e di rete, che rende i team multidisciplinari strumenti potenti e promettenti nell'ambito del processo clinico decisionale e di pianificazione di un approccio terapeutico sicuro, efficace e mirato alla patologia di ogni singolo paziente.

In quest'ottica i gruppi multidisciplinari forniscono un modello fondamentale per le Strutture di appartenenza, contribuendo sia da un punto di vista tecnico-scientifico alla gestione integrata e trasversale del paziente, sia sull'impatto della spesa sanitaria, ridotta da percorsi facilitati e dall'utilizzo di una terapia "target", sia al sostegno di una continua evoluzione e crescita scientifica in termini di innovazione e ricerca. ➔

### Intervista a Mario Airoidi

*oncologo, Direttore Struttura Complessa Oncologia Medica 2,  
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino  
e Coordinatore Area Ospedaliera  
della Rete Oncologica Piemonte-Valle D'Aosta*

**L'adeguamento delle infrastrutture passa anche da un'organizzazione e una programmazione degli investimenti a livello regionale. Professor Airoidi, come si stanno affrontando i processi di bilanciamento dell'offerta di cura e di accreditamento delle strutture per la RLT nella Regione Piemonte?**

Nella nostra Regione abbiamo registrato un'importante mobilità passiva dei pazienti sottoposti alla terapia con radioligandi per i NET e questo ha spinto a una riflessione già in atto da tempo, per valutare le risorse del territorio in vista dell'applicazione della RLT per altre indicazioni di maggior impatto numerico tra cui, per esempio, il tumore alla prostata.

Sono state perciò censite le strutture in grado di erogare la terapia e le loro infrastrutture, quindi si è suddivisa la Regione in quadranti in modo da consentire una valutazione epidemiologica dei fabbisogni di salute della popolazione: l'obiettivo è offrire il servizio ai pazienti più vicino possibile alla loro abitazione, per evitare la migrazione sanitaria ma anche che i malati debbano affrontare percorsi faticosi e lunghi per recarsi ai centri dove sottoporsi alla terapia.

Ci si è quindi rivolti in assessorato regionale con un pro-

*Valutare  
il fabbisogno  
dei pazienti e le  
risorse del  
territorio per  
ridurre la mobilità  
sanitaria*

gramma ben definito, in cui si sono individuate le strutture per l'erogazione della RLT e richiesto un adeguamento del numero di letti, soprattutto di Day Hospital: questa tipologia di letti non era prevista in passato per le Medicine Nucleari, ma oggi con farmaci come il Lutezio è possibile una gestione di questo tipo, fermo restando l'attenzione alla sicurezza. Per le caratteristiche tecniche del farmaco è infatti sufficiente prevedere pratiche specifiche per lo smaltimento dei liquidi organici dei pazienti nelle prime ore dalla somministrazione, ma poi di fatto la gestione può avvenire in DH. Il numero di letti in DH richiesto, per altro, non è stato di per sé elevatissimo e quindi non incidono in maniera numericamente significativa sul totale dei posti letto presenti in Regione: ma sono necessari e devono essere attivati nei re-

parti di Medicina Nucleare perché sono solo questi a poter gestire le terapie con radiofarmaci, per esempio grazie alla dotazione di vasche di smaltimento dei reflui e di tutti i requisiti di idoneità per la gestione della RLT.

Altro punto centrale a cui abbiamo dedicato particolare attenzione è stato riconnettere i centri depositori dell'esperienza clinica, ossia centri di oncologia medica che si occupano della patologia urologica. In questo ha giovato la presenza in regione dei Gruppi Interdisciplinari Cure già istituiti in passato e strutturati sul territorio. In Regione sono infatti una decina i Gruppi interdisciplinari oncologici in cui già era richiesta la presenza dei Medici Nucleari, per i casi in cui è necessario dare indicazione per la scintigrafia con PSMA. Il passaggio importante è che solo chi fa parte di uno di questi Gruppi dedicati all'ambito urologico è in grado di prescrivere questi tipi di farmaci: quindi correliamo il team multidisciplinare (TMD) all'appropriatezza dell'indicazione - ossia l'indicazione deve partire obbligatoriamente da una decisione multidisciplinare. E in questo modo, c'è una connessione con l'indicazione a trattare che ricade automaticamente alla Medicina Nucleare di riferimento di quel TMD, il che per forza di

cose è la struttura più vicina al paziente.

Partendo da una stima del bacino di utenza in regione, l'obiettivo è iniziare con 4-5 servizi di Medicina Nucleare sul territorio associati a tali gruppi interdisciplinari, di cui 2 con letti di degenza potenziati; a questi intendiamo affiancare altre 2/3 strutture che siano idonee al Day Hospital e vorremmo attrezzare ulteriori 1-2 Unità di Medicina Nucleare non appena sia possibile un adeguamento strutturale, che è già stato richiesto e ha trovato l'assenso da parte della Regione anche perché si tratta di investimenti relativamente contenuti, per esempio per avere vasche adeguate e posti letto di Day Hospital.

Sarà una delibera regionale a identificare i centri e delineare il percorso - che parte dal TMD che prescrive il tipo di trattamento e già individua il riferimento sul territorio della Medicina Nucleare per quel paziente: in questo modo, tutti i pazienti avranno una collocazione e una gestione nella regione, con il chiaro obiettivo di evitare la migrazione passiva e offrire un servizio il più possibile vicino al paziente.

### **Come si può guidare lo sviluppo organizzativo dei centri erogatori?**

Le chiavi sono la multidisciplinarietà e il lavoro in rete. Per favorire l'implementazione della RLT nel tumore alla prostata, per esempio, stiamo creando una connessione fra i centri di oncologia medica che si occupano della patologia e le Medicine Nucleari presenti sul territorio: la multidisciplinarietà del team è

fondamentale per l'appropriatezza dell'indicazione terapeutica e per selezionare al meglio i casi che possono beneficiare maggiormente della RLT. Tutti i pazienti devono essere gestiti da un team in cui siano presenti i clinici di riferimento, compreso il medico nucleare che deve essere presente in tutte le fasi del percorso terapeutico, così da non essere un mero esecutore di terapia ma un protagonista del trattamento. Nel team, inoltre, devono essere presenti anche le figure tecniche di riferimento, come il farmacista ospedaliero, il radioterapista, il fisico medico: la loro presenza può non essere indispensabile in tutte le riunioni cliniche, ma è fondamentale per discutere le modalità di terapia all'inizio e anche per un riesame dei risultati dei trattamenti, che necessita di una valutazione tecnica e non soltanto clinica; inoltre, questi professionisti devono essere accessibili facilmente in qualunque momento del percorso si presenti un dubbio di natura tecnica.

Accanto alla multidisciplinarietà, serve anche un'organizzazione a rete con centri di riferimento che, per esempio, possano gestire i casi più complessi: in Regione Piemonte ne abbiamo identificati due e questi possono essere anche al servizio degli altri, come 'tutor' delle altre Medicine Nucleari, in un'ottica di rete che garantisca specializzazione e capillarità di accesso ai pazienti, che possono essere gestiti coinvolgendo il centro con le caratteristiche più adeguate al sin-

golo caso, rivolgendosi a strutture di riferimento per le situazioni complesse e restando a livello territoriale laddove sia possibile. In questo senso sarebbe possibile attivare 'Radioligand Therapy Unit' in cui le Medicine Nucleari siano connesse all'oncologia medica, che fungano da strutture di riferimento in un percorso che sia chiaro per il paziente e che non abbia 'fratture' nel passaggio dall'oncologia medica a una terapia di medicina nucleare, perché le discontinuità del percorso in rete creano disagio ai pazienti oltre che essere costose per il sistema.

La RLT, che ha un impatto su durata e qualità di vita, deve essere accessibile grazie a un'organizzazione a rete e a gruppi multidisciplinari ben organizzati. Si tratta di mantenere una gestione organica in cui le due anime - oncologia e medicina nucleare - siano profondamente interconnesse. Il Medico Nucleare deve sapere quale sia il percorso del paziente, prima durante e dopo il trattamento. Va quindi coinvolto in tutti gli aspetti terapeutici, perché abbia contezza dell'*outcome* del paziente. La visione complessiva e la conoscenza del risultato clinico, infatti, permetterà di affinare le indicazioni e selezionare meglio il paziente che può beneficiare del trattamento.

### **Qual è la sfida maggiore per il prossimo futuro?**

Perché le strutture possano investire sull'offerta della RLT sarà necessario prevedere modalità adeguate di remunerazione che tengano conto dell'elevata innovazione e

specializzazione connessa all'erogazione di questa terapia. Oggi non esiste un DRG specifico per il Day Hospital in medicina nucleare, che non è stato mai previsto nemmeno in passato; si devono trovare soluzioni in tempi brevi, individuando DRG *ad hoc* anche nell'ottica del fatto che le terapie con radioligandi sono

destinate ad avere un ulteriore, ampio sviluppo e applicazione nel prossimo futuro. Si potrebbero mutuare soluzioni transitorie sulla scorta dei Day Hospital oncologici, prevenendo il rimborso del farmaco in file F. Si potrebbero trovare possibilità a livello regionale anziché nazionale, ma una soluzione deve essere in-

dividuata perché non è solo un problema 'burocratico' di rendicontazione: la mancanza di adeguata remunerazione può scoraggiare chi deve attrezzarsi per erogare questa innovazione e così, ad esempio, si rischia di tagliare fuori i centri privati che vogliono investire per offrire questa opportunità terapeutica. ↩

## CAPITOLO 5

## Lavorare in rete: l'importanza in ambito raro e, in generale, per l'accesso all'innovazione

**L**a terapia con radioligandi è un'innovazione terapeutica a elevato contenuto tecnologico e scientifico e richiede perciò competenze di alto livello; inoltre è stata applicata finora a malattie rare come i tumori neuroendocrini (NET): entrambe queste caratteristiche suggeriscono l'opportunità di ipotizzare modalità di lavoro in rete, così da mettere a comune le esperienze per garantire ai pazienti un accesso adeguato alla terapia attraverso accordi inter-aziendali proficui. I modelli di rete, vincenti in ambito raro, potrebbero essere risolutivi anche per favorire l'accesso all'innovazione a un numero sempre maggiore di pazienti: attraverso il potenziamento della collaborazione fra i centri oncologici privi della Medicina Nucleare e le strutture che hanno invece un reparto di Medi-

*Le reti oncologiche sono l'ecosistema ideale in cui inserire percorsi chiari del paziente da trattare con radioligandi*

cina Nucleare attivo e che perciò possono diventare un centro hub, sarebbe possibile accomunare le diverse, specifiche competenze consentendo a tutti coloro che necessitano di questa innovazione di usufruirne e permettendo di seguire tutti i pazienti nella maniera più capillare possibile.

Le Reti Oncologiche, regionali e non solo, sono già una realtà nel nostro Paese e sono perciò l'ecosistema ideale en-

tro cui inserire chiari percorsi per la presa in carico dei pazienti da sottoporre a terapia con radioligandi, rendendoli operativi anche attraverso la stipula di specifiche convenzioni fra aziende: il percorso per implementare la rete deve perciò necessariamente garantire l'operatività della rete stessa coinvolgendo strutture e professionalità, ma passa anche da un adeguato riconoscimento a livello istituzionale. Il sistema a rete garantisce un valore aggiunto sia per il paziente, al quale possono essere messe a disposizione le competenze migliori, sia per il sistema, grazie a una maggiore sostenibilità degli investimenti; oggi, grazie alle possibilità offerte dal digitale, è possibile anche immaginare una rete virtuale dedicata alla gestione della terapia con radioligandi inserita nelle reti oncologiche territoriali già esistenti. ➔

### Intervista a Vincenzo Adamo

*oncologo, Direzione Scientifica Oncologia Ospedale Papardo di Messina e Coordinatore Rete Oncologica Regione Siciliana – Re.O.S.*

**Un sistema a rete può comportare numerosi benefici dal punto di vista gestionale e sanitario sul territorio, ma i suoi vantaggi sono innanzitutto tangibili e reali per chi usufruisce dei servizi sanitari, ovvero i malati.**

**Professor Adamo, qual è il vero valore aggiunto di una rete per i pazienti?**

Una struttura a rete consente un impiego più adeguato dei percorsi diagnostico-terapeutici: oggi una buona organizzazione dell'oncologia ter-

ritoriale e ospedaliera non può prescindere dall'esistenza di PDTA regionali acquisiti dalle strutture e da una multidisciplinarietà decisionale, che ne è parte integrante. Le reti divengono perciò essenziali perché permettono di

collegare centri specialistici/hub, con specifiche competenze, con centri erogatori/spoke anche territoriali che erogano i servizi: un PDTA è infatti composto da tanti momenti, dalla prevenzione al follow up, e in ognuno di tali momenti servono ruoli e competenze diverse che possono essere espressi da centri differenti perché non sempre sono disponibili in un'unica struttura. Solo con la presenza di una rete ciò può accadere ed è quindi importante sottolineare che i diversi centri appartenenti a una rete sono espressione di gradi diversi di competenze e devono essere considerati essenziali allo stesso modo.

In Sicilia stiamo lavorando a un Network Cancer Center all'interno della Re.O.S. in cui sono stati individuati centri specialistici/hub e centri erogatori/spoke; anche i secondi faranno parte della rete con la stessa dignità e verranno coinvolti nell'intero percorso del paziente, fin dall'inizio del processo decisionale nell'ambito del Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) che ha in carico la gestione dei PDTA.

**Quanto questo valore aggiunto diventa ancora più evidente in un territorio più complesso come un'isola o in altri territori più periferici/difficili, molto diffusi nel Paese per la sua conformazione geografica?**

In un territorio orograficamente complesso come la Sicilia, in cui le distanze sono grandi e le comunicazioni difficili, una struttura assistenziale a rete è ancora più essenziale. Le Reti nel nostro Paese sono presenti, seppure

con esperienze diverse, in Regioni come Piemonte, Toscana, Veneto, Emilia Romagna, Campania; va detto che può essere più complesso farle realmente funzionare che crearle, perché le difficoltà sono molte. Per esempio, si devono identificare risorse economiche e alcune Regioni – fra cui Piemonte, Toscana, Emilia Romagna e Campania – hanno precise voci di spesa con cui allocano fondi dedicati alle reti, che si fondano su strutture già esistenti ma hanno bisogno di tecnologie e di professionalità che le organizzino e le monitorino. Un secondo ostacolo è poi la presenza, nelle strutture della rete, di professionalità dedicate: in un centro che faccia parte di una rete serve per esempio un *case manager* che sia d'aiuto al momento dell'ingresso del paziente nella rete stessa e nel percorso del PDTA, ma anche un *data manager* che raccolga e invii i dati come indicatori di esito all'assessorato di riferimento.

In questo scenario la RLT, una terapia ad alta specializzazione, vede come sua naturale collocazione l'inserimento in una rete perché non è un'opportunità che potrà essere diffusa su tutto il territorio; in Sicilia non potrà essere presente in tutte le province ma è ragionevole ipotizzare che siano coperte 4/5 aree come Palermo, Messina, Catania, la regione iblea di Ragusa e Siracusa e una centrale che serva Agrigento, Enna, Caltanissetta. Tutto ciò è possibile solo attraverso una rete, che va costituita e per la quale ci stiamo spendendo a livello regionale perché si compren-

da come questa terapia non vada più considerata di nicchia: abbiamo già 2 PDTA su tumori rari e ci occuperemo di un PDTA per i NET perché all'interno del Coordinamento sui tumori rari c'è accordo sulla necessità di portare l'opportunità della RLT ai pazienti, ma tutto ciò sarà ancora più importante quando i numeri saranno più ampi con l'avvio della RLT per il tumore alla prostata. Abbiamo già individuato i centri della rete oncologica per la prostata in Sicilia e ci stiamo muovendo per l'approvazione delle terapie radiometaboliche: se la RLT dovesse diventare disponibile nelle 4/5 aree suddette potrebbe essere sufficiente a coprire i fabbisogni, soprattutto se potremo sfruttare la possibilità di non doverla erogare in ricovero protetto ma in regime ambulatoriale. Per farlo servono tuttavia reparti di medicina nucleare ben attrezzati e con adeguato personale dedicato; l'obiettivo, adesso, è poter arrivare a indicare all'Assessorato i centri che potrebbero erogarla, in maniera analoga a quanto fatto per altri PDTA.

**Come può essere realizzata una rete in questo tipo di territori, come espanderla e come renderla volano di salute per i pazienti?**

In Sicilia è stato adottato un metodo, a cura del coordinamento della Re.O.S., per l'identificazione dei centri da inserire in rete. L'abbiamo inaugurato con le Breast Unit e prevede vari passaggi: dopo l'elaborazione del PDTA per i tumori mammari, è stato approvato con decreto regionale e acquisito da tutte le

Aziende Sanitarie in cui insistevano aree oncologiche attrezzate; successivamente è stata elaborata e inviata alle Aziende Sanitarie una checklist che consentisse di documentare la presenza di una struttura in grado di svolgere il ruolo di Breast Unit. Ne abbiamo identificate 23 che sono state oggetto di visite in loco e infine 17 sono state individuate con relativo decreto, riconfermate dopo monitoraggio a cadenza semestrale ad agosto 2022 con ul-

teriore decreto assessoriale e attualmente sempre monitorate sugli indicatori previsti. Questo metodo lo abbiamo applicato anche per altri 4 PDTA oncologici (tumore del polmone, della prostata, dell'ovaio e del colon) già approvati individuando centri specialistici/hub e centri erogatori/spoke, costruendo la rete sul territorio; lo stesso approccio verrà impiegato per identificare i centri in grado di somministrare la RLT. Il coordinamento della Re.O.S

infine ha lavorato anche per creare una pagina specifica sul sito web dell'assessorato, Costruire Salute, in cui vengono riportate tutte le notizie in merito così da consentire agli utenti siciliani di verificare quali sono i centri specialistici che possono offrire PDTA adeguati alle loro necessità cliniche. La pagina sarà sempre in evoluzione e questo è un aspetto importante, perché dobbiamo dare ai nostri cittadini informazioni chiare e facili da consultare. ➔

### Intervista a Gianni Amunni

*oncologo, Coordinatore della Rete Oncologica della Toscana*

**L'innovazione è un tema centrale in oncologia e la realtà delle reti oncologiche è uno strumento importante di governo dell'accesso ai percorsi diagnostico-terapeutici da parte dei pazienti. Professor Amunni, come far sì che dall'oncologia territoriale si possa favorire al massimo l'accesso all'innovazione?**

Le reti oncologiche hanno caratteristiche tali da essere uno strumento certo di governo dell'accesso all'innovazione: una Rete deve garantire prossimità, equità, omogeneità dell'offerta e diritto all'innovazione per i casi che ad essa sono eleggibili. La Rete deve essere perciò essere vista come un percorso che dalla periferia porta i pazienti verso il centro, intercettandone i bisogni utilizzando strumenti condivisi e costituendo i 'binari' su cui il paziente si muoverà verso le strutture di riferimento, entro percorsi e PDTA adeguati.

*Accessibilità e diritto alla cura rappresentano il valore aggiunto offerto dalle "reti" per il trattamento del paziente*

La Rete, inoltre, svolge la sua *governance* su tutto il territorio regionale e quindi dispone di tutta l'offerta oncologica, dalle risposte di base alle opportunità ad alta specializzazione, e ne programma la fruibilità. Perché le Regioni si dotino di una Rete è fondamentale un forte mandato politico, la ricerca costante della condivisione da parte dei professionisti e una *governance* autorevole e riconosciuta, dal governo regionale e dai professionisti stessi. Una Rete, che ha nella

multidisciplinarietà il suo tratto principale, deve poi essere mantenuta costantemente aggiornata, deve avere cioè la capacità di evolversi in base alle acquisizioni scientifiche e organizzative: è tratto fondante della Rete garantire l'appropriatezza, sia quella clinica che deriva dalle acquisizioni scientifiche, sia quella organizzativa che definisce modi e luoghi delle diverse prestazioni in base alle loro caratteristiche, sia l'appropriatezza economica grazie a un'adeguata programmazione delle risorse della Rete stessa.

**Qual è il valore aggiunto delle reti per il sistema?**

Senza dubbio l'accessibilità e il diritto alla cura: le Reti consentono la condivisione da parte di tutti i professionisti delle opportunità offerte da alcuni trattamenti, prevedono la definizione dei criteri di eleggibilità da parte dell'intero sistema, individuano le sedi dove le opportunità

possono essere a disposizione dei pazienti. La Rete è il modello organizzativo più coerente per rispondere alla complessità dei bisogni dei pazienti oncologici: consente di avere accessi diffusi sui territori, vicino al domicilio, ma di essere inseriti in percorsi governati da PDTA che sono strumenti condivisi dai professionisti e gestiti dalla Rete, perché individuano non soltanto l'intervento che è giusto fare nel singolo caso ma anche dove e come accedere a quella prestazione. Il modello del Comprehensive Cancer Network è perciò quello più rispondente alle necessità dell'oncologia: i criteri di eleggibilità dei pazienti sono condivisi e lo stesso vale per le scelte e le conoscenze dei professionisti, dal centro alla periferia, così che il paziente venga sempre diretto nella sede più adeguata a gestirlo. In questo senso è anche importante l'informazione: uno degli sforzi maggiori del sistema a rete è far sì che in tutti i punti di accesso sia

noto quello che è presente nel patrimonio della Rete ed è quindi accessibile ai pazienti.

### **Come identificare i centri e metterli in rete, come integrare la RLT nei percorsi di rete oncologica che già sono presenti?**

La RLT è una terapia di nicchia con indicazioni precise e che richiedono strutture e personale adeguato: è compito della Rete avere un'offerta coerente coi bisogni della popolazione di riferimento, ma anche fornire percorsi codificati e definire le possibilità di accesso. Un'innovazione ad alta specializzazione come questa non può essere offerta ovunque ma deve essere centralizzata in strutture che concentrino la casistica anche per creare esperienza, offrendo l'opportunità sul territorio nella misura in cui se ne stima il bisogno da parte della popolazione di riferimento. Arrivare a volumi appropriati di pazienti significa garantire anche migliori prestazioni: in questo senso la Rete non

prevede una logica di competizione ma di collaborazione, perché una Rete che funziona deve svolgere la maggior parte delle prestazioni nei nodi periferici, ma deve anche essere in grado di individuare al suo interno alcune istituzioni ad alta specializzazione.

La Rete Oncologica può perciò inglobare la RLT al suo interno perché per sua natura deve offrire tutte le articolazioni possibili in oncologia e in tal senso è peraltro un'opportunità per la programmazione economica, perché consente di pensare agli investimenti non come singola Azienda ma come un sistema oncologico che si articola su diverse Aziende del territorio. In Toscana per esempio è prevista per la Rete Oncologica la costituzione di un documento di indirizzo pluriennale, ovvero un documento di programmazione da condividere con tutte le direzioni aziendali che consente perciò di condividere fin dall'inizio con tutti gli attori della rete le scelte di investimento. ←

### Intervista a Sandro Pignata

oncologo, Direttore della Divisione di oncologia medica uro-ginecologica, IRCCS Istituto Nazionale Tumori G. Pascale, Napoli

**Le reti oncologiche sono sistemi spesso ben rodati, in molte realtà, e riescono a rispondere ai bisogni dei territori. Professor Pignata, come si può posizionare la RLT nell'ambito di tali reti già esistenti?**

Le reti sono modulari, perciò non serve crearne di nuove: farlo ad hoc comporterebbe la realizzazione di nuovi sistemi di *referral* e comporterebbe anche il rischio di creare per una nuova tecnologia sistemi diversi che però potrebbe diventare difficile far dialogare con quelli già presenti. La soluzione è aggiungere un modulo alla rete oncologica esistente, lavorando però soprattutto a livello regionale perché è molto complesso far funzionare sistemi ed esigenze molto diversi a un livello nazionale: il rischio, realizzando un sistema a monte, potrebbe essere quello di impedire una buona operatività a valle, nei territori, perché per esempio i PDTA devono essere espressione delle possibilità e delle esigenze delle diverse realtà locali.

La rete oncologica della Campania, per fare un esempio, è stata deliberata nel 2016, dal 2017 è coordinata dall'Istituto Pascale e dal 2018 prevede PDTA totalmente informatizzati, che registrano tutti i flussi di pazienti dal territorio all'ospedale e viceversa. La rete è in continuo aggiornamento e grazie al supporto di 400 me-

*I PDTA devono essere espressione delle possibilità e delle diverse realtà locali*

dici da 10 strutture principali e 7 ASL ha puntato innanzitutto a creare proprio PDTA che superino le linee guida e indichino con chiarezza i percorsi sui territori: oggi ve ne sono 27, che coprono il 90 per cento delle patologie tumorali e in 18 casi prevedono anche le mappe chirurgiche con le strutture abilitate agli interventi. Tutto viene gestito tramite una piattaforma digitale e per ogni nuovo paziente viene prevista una valutazione attraverso un Gruppo Oncologico Multidisciplinare, o GOM, che può essere costituito dalle 10 strutture principali e a cui afferiscono altre ASL e ospedali, creando GOM interaziendali: nel caso del GOM per il tumore alla prostata, per esempio, l'Istituto Pascale lavora con la ASL Napoli 3 e i suoi quattro ospedali. Oggi il 35 per cento dei nuovi casi vengono già discussi dai GOM, con la recente apertura ai centri privati accreditati, che quindi dovranno scegliere un GOM di riferimento, puntiamo ad arrivare al 60 per cento. Con l'arrivo della

RLT non serve pensare a nuove modalità di rete o di accesso, basterà inserire nuove professionalità nel GOM: nel GOM per i tumori neuroendocrini per esempio c'è già il medico nucleare, si tratterà di inserirlo, assieme agli altri necessari professionisti, anche in altri GOM relativi a patologie per cui si avrà l'indicazione al trattamento.

**Come è possibile potenziare la collaborazione fra i diversi centri, periferici e centrali?**

La collaborazione è necessaria: pensiamo a quando si tratterà di estendere la RLT anche al tumore della prostata, avremo più GOM per la patologia ma un numero inferiore di strutture che potranno erogare la RLT, che verosimilmente in Campania potrà essere appannaggio di due o tre centri. È successo qualcosa di analogo con i Molecular Tumor Board e accade lo stesso con la radioterapia, ma l'ostacolo si può superare facendo sì che i centro afferenti a GOM privi della possibilità di erogare una RLT inviino la richiesta a quelli che invece possono garantirla, raccogliendo i pazienti dal territorio per inviarli dove necessario: si tratta in sostanza di creare le giuste maglie della rete e poi sfruttare le possibilità offerte da un sistema così organizzato, che a prescindere dal punto di ingresso consente a ogni paziente l'accesso a tutti i servizi, che

siano di volta in volta i test oncogenomici nel tumore al seno oppure una RLT. Le strutture territoriali e quelle che non possono offrire terapie ad alta specializzazione però non si sentono di serie B, perché discutono il caso nel GOM di riferimento e prendono parte alla decisione del setting assistenziale più adatto per il singolo caso: nei centri di riferimento per esempio non ha senso fare chirurgia minore o terapie standard, che invece possono essere derogate ai centri più periferici della rete.

Interaziendalità è infatti l'altra parola chiave, assieme a multidisciplinarietà: con questo approccio si possono monitorare tutti i percorsi e portare in discus-

sione nei GOM sempre più pazienti.

Oggi una quota di casi non viene discussa nei GOM, nella nostra Regione, per la migrazione sanitaria: per ovviare a questo abbiamo dato l'accesso alla piattaforma e circa 500 dei 4.000 medici di medicina generale campani, che così possono direttamente richiedere la presa in carico in un GOM. L'obiettivo, con un sistema di questo tipo che adesso si apre anche ai privati accreditati, è dare al paziente la certezza che per lui sarà presa sempre la migliore decisione clinica possibile, a prescindere dal punto di ingresso nel Sistema Sanitario.

**Qual è il percorso per portare la rete a funzionare davvero e su tutto il territorio,**

**come coinvolgere le strutture e le professionalità?**

Certamente serve un mandato politico forte per consentire a una rete di funzionare: nella nostra Regione la spinta è arrivata dai dati epidemiologici, che pongono la Campania fra le Regioni con la più elevata mortalità per tumore anche a causa dei difetti nell'organizzazione dell'assistenza. Il problema sono ovviamente le risorse, che servono per lo sviluppo della progettualità e per la digitalizzazione, ma anche per il personale: l'obiettivo, per esempio, di connettere maggiormente ospedali e territorio con le case di comunità è positivo, ma rischia di non essere raggiunto se in queste ultime il personale sanitario scarseggia. ➔

## CAPITOLO 6

## Pianificare l'innovazione: le sfide di un processo indispensabile all'evoluzione del sistema

**U**n'innovazione tecnologica ad alto costo come la RLT, che coinvolge in maniera nuova i reparti di Medicina Nucleare rendendoli attivamente e ampiamente partecipi non più e non soltanto nella fase diagnostica ma anche in quella terapeutica, implica una revisione della remunerazione e anche della gestione del bilancio dei reparti, sempre più simili nei fatti ai reparti di Oncologia. Il Medico Nucleare dovrà sempre più contrattare nuovi e più rilevanti budget per la diagnostica e per la terapia con radioligandi e per farlo sarà essenziale la stretta collaborazione con l'Oncologo: una collaborazione fra questi due professionisti e i loro reparti, in prima linea per poter offrire l'opportunità terapeutica ai pazienti che ne avranno l'indicazione, è perciò essenziale per superare le criticità tuttora presenti in molte realtà, dove per esempio la scarsità di posti letto, un difficile ac-

*I direttori sanitari dovrebbero facilitare l'accesso all'innovazione e i DG dovrebbero accoglierla*

cesso alla PET e anche un DRG poco remunerativo impediscono di pianificare e offrire un'innovazione terapeutica rilevante ai cittadini. Medico Nucleare e Oncologo, assieme, avranno un ruolo chiave nel dialogo con i Direttori Sanitari e i Direttori Generali, per facilitare l'accesso all'innovazione facendo loro comprendere il reale valore terapeutico della RLT così che le risorse possano essere allocate in maniera opportuna. Così, mentre, i Direttori Sanitari dovrebbero facilitare l'accesso all'innovazione favo-

rendo fra le altre cose un'organizzazione che consenta un'adeguata protezione del personale, i Direttori Generali possono accogliere l'innovazione comprendendone la portata e il valore aggiunto che la rendono una priorità nell'offerta assistenziale ai loro pazienti; un processo che può essere compiuto sia all'interno dell'offerta pubblica, sia nel privato accreditato. È altrettanto importante far sì che le strutture che vogliono accreditarsi e che credono nell'innovazione possano trovare percorsi semplici per l'autorizzazione, anche in relazione alle nuove procedure indicate dal d.Lgs. 101/2020. In questo senso sarà opportuno anche uniformare le modalità di accreditamento delle strutture, che hanno dovuto ripresentare i dossier alla luce del Decreto Legislativo ma che al momento stanno affrontando difficoltà dovute alle differenze, talvolta sostanziali, presenti nei percorsi previsti dalle diverse Regioni. ↩

### Intervista a Mattia Altini

*Responsabile del Settore Assistenza Ospedaliera, Regione Emilia-Romagna*

**All'interno di un'Azienda Sanitaria il Direttore Sanitario è responsabile della produzione dell'attività sanitaria in tutti i contesti clinici e, nel caso della me-**

**dicina nucleare, deve mettere a disposizione risorse spesso limitate per far fronte ai bisogni di salute dei cittadini e alle esigenze di sostenibilità del Ser-**

**vizio Sanitario Nazionale. Dottor Altini, per alcuni anni lei ha ricoperto questa funzione: che ruolo ha il Direttore Sanitario nel facilitare l'arrivo dell'inno-**

### **vazione e nella gestione del rischio e della radioprotezione del personale?**

Proprio perché le risorse sono limitate e i bisogni numerosissimi, è necessario intercettare nuove tecnologie, nuovi farmaci, nuove modalità di organizzazione perché l'innovazione può essere la risposta per migliorare la salute dei cittadini consentendo un uso più efficiente delle risorse, con un maggior rendimento. Nuovi modelli assistenziali e di terapia che possano migliorare la qualità di vita o gli esiti oncologici, come la RLT, sono perciò di grande rilievo e una Direzione Sanitaria deve porsi in condizione di poter valutare la portata dell'innovazione. Questo può avvenire attraverso la ricerca scientifica, che può verificare gli esiti delle nuove metodologie sul campo: servono sperimentazioni cliniche, oltre che dati di *real world*, per avere valutazioni rigorose e per poter far fronte alle sfide della medicina di oggi e del prossimo futuro. La Direzione Sanitaria deve perciò essere in grado di ascoltare tutti i professionisti, per poterne esprimere il massimo potenziale, ma soprattutto aperta al nuovo, perché lo sviluppo della medicina è rapidissimo ed è doveroso avere la possibilità di misurare gli effetti dell'innovazione a confronto con i percorsi standard. Ciò richiede un grosso sforzo perché la sperimentazione implica una macchina organizzativa rilevante, che spazia da un comitato etico efficiente a un modello organizzativo che consenta un adeguato *data ma-*

*nagement*, dalla farmacia ospedaliera per la gestione dei radiofarmaci agli esperti qualificati: tuttavia, vedere direttamente gli esiti di un'innovazione mentre la si sta sperimentando è l'elemento che convince anche i più scettici, perché fa percepire che la scommessa può essere vinta mentre è in atto. Peraltro, essere un centro sperimentatore significa costruirsi un background importante, che lo rende centro di riferimento.

Dal punto di vista di gestione del rischio e radioprotezione del personale, un Direttore Sanitario ha grandi responsabilità perché è necessario che le opportunità terapeutiche che coinvolgono l'impiego di materiali radioattivi siano sicure: la normativa, italiana ed europea, è molto stringente e l'obiettivo è diminuire tutti gli effetti collaterali legati all'utilizzo delle radiazioni. Si tratta di fenomeni complessi che possono e devono essere tenuti sotto controllo, la cui complessità è peraltro testimoniata anche dall'esistenza di indennità a parte per le Direzioni Sanitarie nelle quali vi sia un reparto di medicina nucleare.

### **In Emilia-Romagna si è già investito, quali sono i ritorni già osservabili?**

Modificare un iter terapeutico e così facendo, per esempio, ridurre i ricoveri consentendo ai pazienti di tornare a essere produttivi significa di per sé generare valore: i conti non possono essere valutati con un ragionamento 'a silos' ma in un'ottica complessiva di medio-lungo termine, tenendo conto non della singola

procedura di intervento ma dell'intero percorso terapeutico. Stiamo vivendo un momento di grande sviluppo ed è importante convincere un'ampia platea di professionisti ad avere una visione protesa al futuro, verso obiettivi comuni: con un adeguato livello tecnologico, le giuste capacità strutturali e strumentali e medici nucleari con una formazione opportuna, anche se gli investimenti necessari sono rilevanti è possibile trovare un equilibrio, anche nel medio termine. Detto ciò è anche importante una pianificazione a livello regionale o quantomeno fra Regioni limitrofe: nessuna Regione dovrebbe essere non autosufficiente in merito ad alcune attività ad alta complessità e bassa incidenza, come è il caso della RLT nei NET, perché ciò significa costi elevati da sostenere a causa della migrazione sanitaria dei pazienti. Con una pianificazione adeguata si deve far sì che ciascuna Regione, in base all'entità della popolazione e dei bisogni sanitari attesi, abbia gli opportuni punti di riferimento per le attività ad alta complessità; l'area del radiofarmaco peraltro è in enorme espansione perciò, sebbene la RLT sia per ora una risposta di nicchia che va comunque garantita in luoghi facilmente raggiungibili, i bisogni crescenti impongono di costruire piattaforme in grado di dare risposte a queste necessità in aumento. Infine, non bisogna dimenticare che il primo ritorno non è il *break even point* economico, ma il fatto che possiamo fornire una possibilità di trattamento ef-

ficace, che lo sarà per un numero sempre maggiore di patologie e quindi di pazienti. Il bilancio non è semplificabile perché stiamo rispondendo all'obiettivo per cui nasce l'assistenza sanitaria, gli endpoint positivi correlati all'indotto dell'innovazione sono valutabili se si ha una visione del futuro diversa da quella standard.

### **Quali sono stati gli adempimenti e i percorsi intrapresi per facilitare/attuare l'investimento?**

La parte più critica, accanto al garantire opportuna attenzione all'adeguatezza strutturale dei luoghi di cura e a quella dei percorsi di trattamento, è stata un'efficiente

costruzione delle competenze tecnico-professionali coinvolte: l'utilizzo di radioisotopi comporta spesso paura, in chi non conosce bene la materia, ed è stato invece importante far convivere questa area di innovazione con il resto dell'ospedale, in modo che tutti siano a conoscenza dei rischi, delle controindicazioni, degli eventi avversi ma anche delle opportunità delle terapie radiometaboliche, perché possano essere gestite in sicurezza ma senza timori non pertinenti. Può essere vincente, poi, la collocazione di queste attività in IRCCS, che hanno la ricerca fra gli obiettivi primari, o in Aziende Sanitarie

grandi che abbiano ampie casistiche e un largo bacino di utenti, in modo che esse stesse possano diventare luogo di ricerca: il costo dell'innovazione può essere sostenuto grazie all'attività di ricerca e questa, quando offre risposte positive, innesca un circolo virtuoso di progresso, innovazione e opportunità ulteriori. Serve però una visione, dal clinico che intravede il futuro all'esperto qualificato che gestisce l'innovazione in RLT, dal *data management* ai responsabili dell'area tecnologica: quando si parla di innovazione, tutti siamo chiamati a dare un contributo mantenendo lo sguardo sul futuro. ←

### **Intervista a Matteo Salgarello**

*medico nucleare, Direttore Medicina Nucleare dell'IRCCS  
Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (VR)*

**L'Ospedale Sacro Cuore Don Calabria di Negrar è un centro privato accreditato e un ospedale classificato, ovvero è un ente di diritto privato che segue le regole della sanità pubblica, per esempio potendo indire concorsi per posti pubblici e acquisire i vincitori di concorsi pubblici; soprattutto non ha fini di lucro, ovvero deve reinvestire i proventi.**

**In una situazione come questa, dottor Salgarello, quanto è complesso dal punto di vista del medico nucleare trovare il budget complessivo necessario per la RLT e quali sono le criticità?**

Innanzitutto, spesso c'è la difficoltà di doversi interfacciare con attori della sanità, per esempio Direttori Generali,

*I costi del trattamento e dell'organizzazione sanitaria non sono coperti dagli attuali DRG*

che non hanno mai avuto confronti con la medicina nucleare e quindi non ne conoscono peculiarità, prerogative, tipologia di risorse. Detto ciò, per un'attività a elevata complessità come la RLT serve trovare equilibri di spesa e budget, che tuttavia non possono essere a livello locale ma quantomeno frutto di una pro-

grammazione e pianificazione a livello regionale, in modo che sia costo-efficace per il sistema ma anche per i pazienti. Le terapie ad alta complessità devono essere infatti autorizzate in strutture dove tale complessità possa essere gestita e quindi per esempio siano presenti posti letto: anche in previsione di una somministrazione ambulatoriale, è comunque necessario che siano previsti posti letto per poter gestire pazienti che si dovessero eventualmente avere complicanze. La pianificazione è indispensabile perché in questa ottica non è detto che occorra lottare per avere posti letto in ogni singola realtà, anche nell'interesse dei pazienti stessi: una terapia come la RLT, che può cambiare la sto-

ria del paziente, deve essere messa a disposizione ma non ovunque, va inquadrata in un'ottica ampia in modo da inserirla in strutture che abbiano i posti letto, le dotazioni tecnologiche e anche il personale adeguato, e che possano gestire la spesa complessiva connessa alla terapia, incluso i radiofarmaci. Ne arriveranno di nuovi e si tratta di prodotti ad alto costo che dovranno essere gestiti come i farmaci innovativi in oncologia: si tratta perciò di identificare le varie voci di spesa e identificare i centri con le caratteristiche per erogare la RLT, senza renderli necessariamente capillari perché è fondamentale che vi sia gestito un adeguato volume di casi per creare una reale esperienza e competenza. Per giustificare la spesa di un'innovazione simile occorre infatti prevedere un monitoraggio dei centri prescrittori, in modo da verificare se vi sia l'expertise: una volta autorizzato un centro, questo dovrebbe essere monitorato a 12/24 mesi per valutare se sia stato trattato un numero sufficiente di pazienti, che giustifichi il budget e soprattutto comprovi l'expertise.

È perciò necessario programmare l'allocazione dei fondi sulla base di due parametri oggettivi, ovvero le dotazioni organizzative e di personale di partenza della struttura e la possibilità di un monitoraggio successivo e continuo dell'expertise tramite *endpoint* misurabili.

**Che cosa deve essere messo in atto per il recepimento del d.Lgs. 101/2020 e che cosa può cambiare nella pianificazione dell'allocazione**

**delle risorse, anche tenendo conto della mobilità dei pazienti?**

Servono strutture con l'idoneità per gestire i pazienti, ma i problemi da eventualmente risolvere non sono tanto clinici quanto piuttosto di carattere logistico/amministrativo, per recepire la normativa che consenta la detenzione dei radiofarmaci. Anche nella prospettiva di un'erogazione ambulatoriale, occorrerà comunque almeno inizialmente dare l'autorizzazione a centri che possano essere un punto di riferimento in ogni momento, 'chiudendo il cerchio' dell'assistenza e quindi accogliendo i pazienti anche nel follow up, in caso per esempio di comparsa di eventi avversi, oppure facendosi carico dei casi più complessi che abbiano necessità di un ricovero. Serve perciò anche un protocollo di gestione dei malati più uniforme e chiaro possibile, in maniera che il percorso di utilizzo dei radiofarmaci sia quanto più possibile lineare e si riduca il rischio di problemi che poi potrebbero pregiudicare l'applicazione di queste preziose risorse.

In questo senso, torna la necessità di pianificazione attraverso un coordinamento che sia almeno regionale e che individui i centri di riferimento grazie a caratteristiche generali indicate di concerto dalle Società Scientifiche del settore: per quanto la pianificazione possa essere complicata in alcune realtà territoriali del Paese, specie al Sud, in molte aree è possibile.

Un adeguato coordinamento, oltre a identificare i centri che potrebbero candidarsi a diven-

tare erogatori della RLT perché in possesso dei requisiti richiesti, sarebbe utile anche per indicare i parametri da valutare durante i successivi monitoraggi: una richiesta minima di 20 pazienti l'anno, per esempio, per garantire una expertise adeguata; o ancora un iniziale obiettivo del 50 per cento di pazienti da gestire in Day Hospital entro 24 mesi, e così via. **Come può essere gestito questo dalla prospettiva di un centro privato accreditato, quali sono gli interventi per rendere remunerativa la RLT?**

C'è senz'altro un problema di DRG, a oggi non ne esiste uno specifico per la terapia radiometabolica e sarebbe invece necessario identificarne uno, perché i costi del trattamento e dell'organizzazione sanitaria che questo sottende non sono coperti. Crearne uno a livello nazionale è difficile e lo è anche identificarne 21 come i 21 diversi Sistemi Sanitari regionali, ma è necessario trovare un mezzo per riconoscere il lavoro connesso a una RLT: non è un eventuale ricovero di 2 giorni e 2.200 euro che la rende remunerativa per la struttura, lo può diventare semmai grazie agli esami diagnostici che vengono eseguiti prima e dopo. L'obiettivo peraltro non dovrebbe essere alzare il DRG del ricovero o del trattamento, perché altrimenti si corre il rischio di vedere concedere pochi trattamenti l'anno, ma organizzare l'ospedale in maniera che per il Sistema Sanitario sia più efficiente, meno costoso e più sostenibile erogare la terapia.

In questo senso il costo può

essere più semplice da ammortizzare in un centro pubblico di grandi dimensioni, ma è complesso in un'azienda pubblica piccola dove il medico nucleare chiedo budget per esempio per nuovo personale da destinare alle terapie; nel privato accreditato le differenze sono simili e ciò che conta - al netto delle situazioni in cui si cerca di recuperare budget attraverso un aumento delle prestazioni diagnostiche in medicina nucleare - è puntare a un'economia di scala. Nel nostro ospedale per esempio erogiamo oltre 6.000 PET l'anno e 3-4.000 esami di medicina nucleare, a cui si aggiungono oltre 250 ricoveri per terapie a base di iodio e altri radiofarmaci; per le terapie, circa il 45 per cento dei pazienti arriva da fuori Regione, per la diagnosi sono circa il 30 per cento, spesso per scelta proprio perché qui trovano una expertise specifica.

Terapie complesse e ad alto costo come la RLT possono essere affrontate solo da

centri grandi, in cui per esempio un bacino di personale medico e infermieristico sufficientemente ampio consente di gestire le turnazioni e allocare in medicina nucleare risorse umane anche alle terapie oltre che alla diagnostica; o, ancora, in cui si possa negoziare il costo dei kit diagnostico-terapeutici forti di un ampio numero di richieste; o, infine, in cui ci siano magari due PET che consentano di ridurre e ammortizzare i costi degli esami. Dover mettere a budget un medico o un infermiere in più da occupare solo sulla terapia radiometabolica diventa un costo insostenibile se si gestiscono cinque casi l'anno, ma può essere opportuno se i pazienti sono cinquanta perché il costo unitario per ciascun malato scende: un centro ben dimensionato consente di offrire servizi migliori al paziente, grazie alla maggiore esperienza acquisita, e rende sostenibile il trattamento pur essendo questo inevitabilmente ad alto costo.

Per arrivare a questi obiettivi occorre sollecitare il confronto direttamente in Regione, far comprendere che la pianificazione non comporta costi ma anzi è un modo per ridurli, anche grazie alla libertà di ricovero e gestione dei casi: poter dimettere in seconda giornata un paziente per il quale non esistono rischi significa liberare risorse, abbattere i costi e allo stesso tempo dare più risposte assistenziali ai cittadini. È importante coinvolgere tutti gli attori in questi passaggi, dagli altri medici nucleari in Regione ai Direttori Generali, dalla farmacia regionale ai dirigenti regionali: il Sistema Sanitario Regionale è una parte intima del percorso diagnostico terapeutico del paziente, perché nella qualità di un trattamento conta più l'organizzazione sanitaria attorno al professionista della qualità del professionista stesso. Anche il miglior chirurgo non potrà mai operare davvero bene, in una sala operatoria inadeguata. ←

## Il finanziamento dell'innovazione: l'esperienza della RLT

**L'**innovazione scientifica e tecnologica richiede una riflessione sulla remunerazione, perché solo così i centri saranno in condizione di poterla realmente utilizzare sui pazienti.

La terapia con radioligandi, per le sue peculiarità, pone di fronte alla necessità di individuare una tariffazione adeguata che tenga conto delle specificità connesse alla tipologia di farmaco e alle specificità delle prestazioni collegate alla sua erogazione. Si apre perciò il tema della classificazione utilizzata, con DRG ormai datati e inadeguati perché pensati molti anni prima dello sviluppo di questa tecnologia e, pertanto, incapaci di prevederne le specificità. Un tema che non è soltanto amministrativo-gestionale ma che rischia di avere un impatto sull'offerta sanitaria perché la mancanza di remuneratività può diventare un freno per l'implementazione nei

*È indispensabile una tariffazione adeguata che tenga conto delle specificità connesse alla RLT*

centri, nonostante il coinvolgimento attivo dei medici nucleari nella richiesta di investimento e nelle nuove modalità di allocazione dei budget.

Altro aspetto chiave è la gestione dei flussi dei pazienti, ottimizzando anche i flussi extra-regionali che sono inevitabili nel caso di una terapia particolarmente innovativa come la RLT.

La mobilità sanitaria va resa possibile perché in alcune Regioni, prive di strutture eroganti o con un numero di centri insufficiente per le

esigenze di popolazione, diventa indispensabile per garantire a tutti pazienti l'accesso alle cure. Si apre qui la questione delle modalità di rendicontazione – in primis il file F – e come la gestione di questi flussi di budget impatti sulla programmazione della spesa sanitaria regionale e, in sintesi, sull'offerta stessa della prestazione.

L'adozione di modalità di pianificazione economico-sanitaria, a livello regionale e non solo, potrebbe aiutare a gestire e ottimizzare i flussi dei pazienti garantendo le terapie a chi ne abbia indicazione ed è utile per attivare la RLT nelle strutture in maniera strategica e sostenibile per il sistema oltre che funzionale per il paziente: alcune realtà regionali hanno già messo in atto strumenti per pianificare la spesa anche nel settore dei farmaci e delle terapie innovative, così da allocare al meglio le risorse garantendo allo stesso tempo una maggiore appropriatezza di spesa. ←

### Intervista a Francesco Saverio Mennini,

Direttore CEIS-EEHTA, Facoltà di Economia dell'Università degli Studi di Roma "Tor Vergata" e Presidente SiHTA

**L'arrivo di una nuova tecnologia sanitaria impone una serie di valutazioni dell'efficacia e dell'efficienza in un'ottica di Health Techno-**

**logy Assessment (HTA). Professor Mennini, come si può gestire l'introduzione di un'innovazione come la RLT nel nostro Paese?**

Occorre una valutazione che evidenzi le problematiche connesse all'ingresso di questa tecnologia ma che soprattutto ne valorizzi i vantaggi in

termini di efficacia clinica ma anche efficienza economico-organizzativa. Oggi c'è una netta prevalenza dei ricoveri ordinari per la somministrazione della RLT, ma implementandola si potrebbero ridurre le degenze a favore del regime di Day Hospital e, in un prossimo futuro, di una gestione sul territorio ossia ambulatoriale. Tutto questo peraltro riprenderebbe il dettato del PNRR, che mette a disposizione risorse per ridurre i ricoveri e favorire un uso più attento e adeguato delle risorse stesse.

L'innovazione richiede un processo inevitabile di ammodernamento ma in tutto questo è necessario operare un cambio di visione e vedere la sanità come un investimento (non come un costo) per il Paese e per il Sistema sanitario: durante gli ultimi venti anni (2000-2020) in Italia abbiamo speso meno di quanto avremmo potuto permetterci (il rapporto spesa sanitaria pro capite su PIL pro capite ha visto, infatti, l'Italia sempre al di sotto della retta di regressione). Un corretto impiego di questa innovazione consentirebbe, già nel breve-medio periodo, una maggiore efficienza sia in termini di riduzione dei costi grazie al taglio dei ricoveri, sia una minor perdita di produttività grazie all'efficacia clinica sui pazienti che consente loro di restare attivi più a lungo.

In una sanità profondamente cambiata è indispensabile decidere in base al Valore generato dall'innovazione. In passato, oltre all'efficacia, era il 'costo' – se non addirittura il solo prezzo – a indirizzare la

preferenza per una determinata terapia. E' evidente che questo non è sufficiente e deve lasciare il posto a un approccio multidimensionale e multidisciplinare, che spinga a valutare misurando il valore di una terapia nel suo impatto sull'intero percorso di cure e sull'organizzazione assistenziale e coniugando il valore "terapeutico" della tecnologia con il suo valore economico e sociale. Si tratta cioè di eseguire un'analisi delle implicazioni medico-cliniche, sociali, organizzative, economiche, etiche e legali di una tecnologia, attraverso la valutazione di più dimensioni quali l'efficacia, la sicurezza, i costi, l'impatto organizzativo, etc. In questa prospettiva, l'HTA gioca un ruolo significativo nel supportare i sistemi sanitari, impegnati nel difficile compito di coniugare il valore "terapeutico" di una tecnologia al valore economico e sociale. E l'HTA è un punto nodale anche nell'introduzione dell'innovazione: se la nuova sanità non applicherà il concetto di Valore anche alle innovazioni, sarà difficile assicurare a tutti i cittadini un precoce e uguale accesso alle cure migliori.

### **È opportuno/auspicabile un cambiamento dei DRG?**

Sì, perché le tariffe attuali non sono remunerative per l'utilizzo di nuove tecnologie e serve perciò individuare DRG specifici per ricoveri e Day Hospital, tali da remunerare correttamente le prestazioni associate alla somministrazione dei radiofarmaci.

Una rivalutazione e una razionalizzazione dei DRG peraltro consentirebbe alle strutture sanitarie di erogare la RLT a un

maggior numero di pazienti, con evidenti e positive ricadute in termini economici e di qualità della vita. Questo è importante anche per tenere conto della significativa quota di mobilità interregionale dei pazienti a cui si assiste in questo campo: per esempio nei tumori neuroendocrini del tratto gastroenterico pancreatico (i cosiddetti GEP-NET, che sono appunto il campo d'azione in cui si applica la RLT, questa nuova tecnologia con radiofarmaci) oltre la metà dei ricoveri è in mobilità. Una valorizzazione adeguata sarà fondamentale soprattutto in vista dell'adozione della RLT in ambiti terapeutici a più alta incidenza come il tumore alla prostata.

### **Di cosa bisogna tener conto per rendere adeguata la tariffa della prestazione di RLT, che ha esigenze molto specifiche?**

È fondamentale che la tariffa rispecchi l'effettivo carico procedurale e le peculiarità della RLT, soprattutto in vista dell'allargamento della platea di pazienti coinvolti. Occorre definire al meglio i *setting* attuali per la somministrazione dei radiofarmaci e per esempio verificare la possibilità di passaggio al Day Hospital per coniugare la sicurezza e l'appropriatezza, che aumentano l'efficacia della terapia, e la sostenibilità economico-sanitaria.

Sarà anche necessario definire un nuovo modello di presa in carico dei pazienti con riferimento alla patologia che sia condiviso fra le diverse Regioni, perché è vitale che venga risolta l'attuale forte eterogeneità nella codifica e quindi

anche nella mobilità sanitaria. Una corretta valorizzazione del percorso assistenziale passa inevitabilmente dalla definizione di DRG specifici, che sono anche fondamentali per una corretta pianificazione e programmazione sanitaria: fissare una tariffa realmente remunerativa per le risorse assorbite dalla RLT è un passaggio indispensabile perché oggi i DRG (e le relative tariffe) – che peraltro pochissime Regioni hanno aggiornato e in pochissimi casi – non corrispondono alle tecnologie realmente impiegate. Ancora, sarà importante anche considerare il passaggio dal ricovero ordinario, che assorbe troppe risorse, al Day Hospital (DH) o intervento ambulatoriale, seguendo il filo rosso tracciato anche dal PNRR. La definizione del *setting* assistenziale resta peraltro un tema centrale non solo per i processi amministrativi e di rendicontazione, ma per la stessa organizzazione del reparto. Basti pensare che il regime di DH è a tutti gli effetti un ricovero, seppure solo

diurno. Un problema per le strutture che non hanno posti letto assegnati, e che pertanto devono comunque farne richiesta se vogliono eseguire la RLT. Il trattamento in DH, quindi, risponde solo in parte alla necessità di assicurare l'accesso a un maggior numero di pazienti, rimanendo legato alla presenza di posti letto disponibili nei centri erogatori della terapia. Ostacolo che non si pone invece con il trattamento in regime ambulatoriale, *setting* operativo in cui comunque permane, però, il problema di una remunerazione inadeguata. Nonostante in questo caso non si applichi il sistema dei DRG, la valorizzazione della prestazione è infatti calcolata secondo il Nomenclatore Tariffario che è, a sua volta, uno strumento non più al passo con l'innovazione e già in revisione proprio per inserire molte tecnologie non ancora disponibili al momento in cui è stato sviluppato.

A questa situazione di stallo, in alcuni casi fanno fronte direttamente le regioni a cui è

lasciato un certo margine di manovra nel definire percorsi da remunerare con tariffe *ad hoc* [ne sono esempio in Campania i Percorsi Ambulatoriali Complessi e Coordinati (cosiddetti PACC); o in Lombardia le Macroattività Ambulatoriale Complessa (MAC)]. Iniziative che hanno lo scopo di ridurre l'uso inappropriato dei DRG (soprattutto i ricoveri ospedalieri inappropriati), ma che comunque presentano il problema di una regolamentazione non armonica sul territorio nazionale.

A corollario di quanto evidenziato risulta fondamentale adeguare la remunerazione e farlo secondo un'unica regia per garantire omogeneità sui territori, secondo logiche di sostenibilità e che favoriscano l'appropriatezza nel ricorso all'utilizzo delle risorse (HTA). Assicurando, nel contempo, quella capillarità di accesso alle prestazioni e territorialità come sinonimo di vicinanza al paziente che è l'anima del nuovo assetto del sistema sanitario a cui stiamo lavorando con il PNRR. ➔

### Intervista a Ugo Trama

*farmacista, Responsabile della UOD 06*

*'Politica del Farmaco e Dispositivi' della Regione Campania*

**Il governo della mobilità dei pazienti è decisivo, perché il passaggio verso altre Regioni comporta un considerevole trasferimento di risorse a compensazione delle cure erogate.**

**Dottor Trama, come si può gestire la mobilità dei pazienti?**

Gli obiettivi in campo per contrastare la mobilità passiva

sono diversi e fra questi, rispettando quanto richiesto dal PNRR, rientra il potenziamento dei servizi sanitari di assistenza, prevenzione e cura sul territorio; contestualmente è necessario il potenziamento dei punti di offerta, con una conseguente riduzione delle liste di attesa e una maggiore attrattività delle strutture regionali grazie anche alla

creazione di strutture e presidi territoriali, come le Case di Comunità e gli Ospedali di Comunità.

I PDTA, in qualità di strumento di governo clinico che permette di ridurre la variabilità dei comportamenti professionali e organizzativi incrementando l'appropriatezza, contribuiscono a ridurre sprechi e inefficienze e migliorano gli esiti di

salute: creando condizioni favorevoli per rafforzare e qualificare la presa in carico del paziente fin dalla diagnosi, per tracciare da subito il miglior percorso terapeutico, si consente infatti la riduzione della mobilità passiva.

A tal fine nella Regione Campania sono state attivate la Rete per le Malattie rare e quella Oncologica, per garantire un livello di assistenza di qualità inclusivo di equità di accesso, appropriatezza clinica ed organizzativa del setting di cure, integrazione ospedale-territorio. Nel rispetto dei criteri di efficacia sono poi messe in atto procedure di verifica di qualità che definiscono, attraverso idonei indicatori, le ricadute clinico-assistenziali delle attività stesse, la loro appropriatezza, efficacia, efficienza e sicurezza. In Campania saranno attivati, inoltre, percorsi di telemedicina e teleconsulenza per assicurare l'assistenza e la continuità delle cure attraverso la piattaforma Sinfonia, che è il cuore pulsante degli Interventi di Sanità digitale e tra le attività gestisce i flussi di comunicazione e monitoraggio della mobilità sanitaria per la Regione, coniugato alla progressione nella innovazione per contrastare il fenomeno della mobilità passiva.

Infine, con il Piano di programmazione della rete ospedaliera la Regione Campania si pone l'obiettivo di ridurre il fenomeno della mobilità attraverso il miglioramento dell'offerta qualitativa della riabilitazione ospedaliera avvalendosi di specifici standard strutturali, tecnologici ed organizzativi per tali tipologie di assistenza.

### **Che cosa prevedere, in termini di rendicontazione e file F, per far sì che la RLT possa essere gestita adeguatamente dai centri che la utilizzeranno?**

Le maggiori esigenze di finanziamento connesse alla RLT, finalizzate all'acquisto dei farmaci ad alto costo, e le relative problematiche connesse al consumo degli stessi, rappresentano un elemento di criticità del sistema di finanziamento dell'intero Servizio Sanitario Nazionale e pertanto la Giunta Regionale campana già precedentemente si è impegnata nella ricerca di soluzioni efficaci per garantire da un lato ai propri residenti l'accesso alle cure e ai medicinali innovativi, dall'altro per realizzare un'oculata gestione del danaro pubblico.

La DGRC n. 1034 del 28.07.2006, infatti, ha previsto il ricorso alla procedura del flusso informativo File F per i Farmaci oncologici ad alto costo presenti all'interno di un elenco della mobilità sanitaria interregionale. Per tali farmaci è stato esteso il ricorso alla procedura del flusso informativo File F, erogati nelle casistiche afferenti a specifici DRG, sia a pazienti di competenza dell'ASL che a pazienti in mobilità interaziendale, purché somministrati in regime di ricovero diurno, nel rispetto delle indicazioni ministeriali e limitatamente alla copertura dell'80 per cento del loro costo.

Individuando i PACC quale modello organizzativo dinamico proposto per gestire problemi sanitari complessi che richiedono competenze multidisciplinari e integrate ci si

propone di migliorare le caratteristiche organizzative nell'erogazione delle prestazioni sanitarie, in particolare con l'obiettivo di ridurre i ricoveri ospedalieri a elevato rischio di inappropriately. La Regione Campania punta sul File F come strumento avanzato di gestione sanitaria attraverso il controllo del budget della spesa farmaceutica e anche per i PACC ci si orienta verso la rendicontazione del farmaco attraverso il File F. Un contributo regionale è stato stanziato in sede di adeguamento del bilancio gestionale regionale alla ripartizione del Fondo Sanitario Regionale, finalizzato alla copertura parziale del costo dei farmaci somministrati sia a pazienti residenti che a pazienti in mobilità interaziendale, distribuito tra le varie ASL in proporzione al costo per farmaci antitumorali innovativi da esse sostenuto o ad esse addebitato da altre Aziende sanitarie campane, tramite File F. L'obiettivo, dunque, è quello di perseguire tale strada implementando la lista dei farmaci e contestualmente il File F attraverso l'introduzione delle relative stratificazioni per patologia, per caratteristiche di paziente oltreché per prodotto. Ciò anche per consentire l'utilizzo negli studi di Real World e nella farmaco-utilizzazione grazie all'incrocio tra dati e informazioni provenienti dai Registri AIFA con quelli derivanti dal File F: la Real World Evidence, infatti, può rappresentare l'evoluzione della medicina personalizzata, può ottimizzare la spesa farmaceutica e può essere un innovativo strumento di governance sanitaria. ➔

### Intervista a Rosario Paratore

*medico nucleare, Responsabile Medicina Nucleare  
e Terapia Radiometabolica della Clinica La Maddalena, Palermo*

**La Sicilia ha avuto, fino ad oggi, un solo centro per la RLT ma di recente è diventata attiva anche la clinica privata accreditata La Maddalena di Palermo.**

**Dottor Paratore, qual è stato il percorso intrapreso per arrivare a questo risultato e quale il suo ruolo come medico nucleare per implementare la RLT nella struttura?**

Il nostro centro si occupa di terapia radiometabolica da ormai 20 anni: già allora erano state investite risorse ingenti, per esempio per dotare la struttura di un ciclotrone, e oggi ci siamo trovati in una condizione favorevole per poter chiedere l'autorizzazione dopo un periodo in cui abbiamo sospeso i trattamenti per i NET a causa dell'elevato costo della terapia e dell'inadeguatezza del DRG nel coprirne le spese. Per iniziare il percorso è stato importante, come medico nucleare, essermi speso per far comprendere quanto sia lungimirante e possa comportare un ritorno economico poter offrire la RLT: per i NET i numeri sono bassi, ma con l'approvazione nel trattamento del tumore alla prostata i numeri saranno più ampi e sarà importante potersi porre come centro accreditato. L'accreditamento è avvenuto in tempi estremamente rapidi, circa un mese dalla presentazione alla specifi-

*Esiste una carenza di centri RLT sul territorio che va colmata*

ca Commissione nell'Assessorato alla Salute della relazione tecnica stilata dalla medicina nucleare di concerto con l'oncologia: un rapporto stretto e collaborante fra questi specialisti è infatti un requisito indispensabile per far sì che la RLT possa essere implementata in un centro. Nel nostro caso l'accreditamento in tempi molto rapidi è stato possibile sia perché la nostra struttura aveva già i requisiti strutturali per poter erogare le terapie radiometaboliche, per esempio i posti letto in degenza protetta, sia perché c'è una necessità evidente sul territorio, visto che per un paziente che abiti nella Sicilia occidentale è paradossalmente più semplice recarsi a Milano per le cure che andare a Messina, nell'altro centro accreditato per la RLT. Esiste una carenza sul territorio che andava e va colmata, perché anche due centri sono pochi per una Regione come la Sicilia: ne servirebbero almeno 3, soprattutto in previsione dell'allargamen-

to dell'indicazione della RLT al tumore della prostata. Con l'aumento dei numeri dei pazienti potrà essere decisivo anche il passaggio in modalità di erogazione Day Hospital, che oggi non è presente in ogni reparto di medicina nucleare ma potenzialmente potrebbe essere proposto e gestito da tutti i centri, e ancora di più il passaggio alla gestione ambulatoriale dei pazienti.

**Che cosa dovrebbe essere fatto per sbloccare definitivamente il percorso di sviluppo della RLT?**

Il costo di partenza per una struttura che voglia accreditarsi per la RLT è elevato, partire da zero è difficile perciò è verosimile che possano candidarsi i reparti di medicina nucleare che abbiano già letti di degenza protetta e infrastrutture adeguate. Il vero deterrente però è la remunerazione, perché il DRG di una terapia radiometabolica oggi equivale a quello di una seduta di radioterapia ed è minimo. Questo costituisce un grosso ostacolo, per esempio per una struttura privata in cui, a differenza di quanto accade nel settore pubblico, non si può attingere ad altri fondi, per esempio quelli per la ricerca, per coprire le spese: una revisione dei DRG per adeguarli alla realtà di queste terapie innovative è perciò indispensabile. In passato

le abbiamo erogate anche come cura compassionevole, andando in perdita, ma chiaramente è opportuno fare in modo che si possano quantomeno pareggiare

le spese. È importante poi la lungimiranza: dovendo chiedere alle Direzioni Generali delle Aziende di investire, occorre farlo puntando a terapie innovative co-

me la RLT, che possano offrire prestigio ma anche, nel caso di una struttura privata, un tornaconto economico che sia volano di sviluppo della struttura. ➔

# La RLT, l'evoluzione della medicina nucleare nel contesto regolatorio

Le normative relative alla produzione e all'impiego clinico dei radiofarmaci sono la cornice entro cui collocare l'applicazione dell'innovazione e rappresentano un elemento fondamentale anche per guidarne gli sviluppi futuri.

I radiofarmaci, seppur diversi dai farmaci convenzionali, sono medicinali e in quanto tali assoggettati alla normativa farmaceutica come riconosciuto dalla Direttiva 2001/83/CE, che disciplina la produzione e l'impiego di tutti i medicinali per uso umano e dove sono contenute anche le definizioni riguardanti le diverse tipologie di radiofarmaci.

Ne consegue che, al pari degli altri medicinali, anche i radiofarmaci per poter essere commercializzati e utilizzati devono ottenere un'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) rilasciata dalle Autorità preposte – EMA a livello europeo, AIFA a livello nazionale – a conclusione di un lungo iter di valutazione delle informazioni fornite sui requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale. In particolare, attraverso studi clinici rigorosi, vengono stabilite e legittimate le modalità di impiego, ossia posologia, indicazioni, via di somministrazione, etc; analogamente ai medicinali convenzionali, quindi, con il conseguimento dell'AIC vengono identificati

*I radiofarmaci, seppur diversi dai farmaci convenzionali, sono medicinali e quindi assoggettati alla normativa farmaceutica*

gli unici utilizzi clinici corretti (*on label*) da parte dei medici, per i quali vi è il sufficiente e ragionevole grado di sicurezza ed efficacia del radiofarmaco.

E' importante sottolineare che trattandosi di prodotti il cui utilizzo è limitato al lasso di tempo in cui persiste la componente radioattiva, la produzione dei radiofarmaci deve essere effettuata poco tempo prima dell'utilizzo nel paziente. Per questa ragione, oltre ai prodotti industriali, la medicina nucleare dispone di strutture – le radiofarmacie – all'interno delle quali vengono quotidianamente prodotti in ambiente ospedaliero tutti quei radiofarmaci che non possono essere forniti dall'industria, o a causa della breve/brevissima emivita fisica dei radionuclidi che li costituiscono o per la mancata disponi-

bilità commerciale di prodotti. La duplice natura del radiofarmaco, da una parte sostanza radioattiva, dall'altra prodotto medicinale, ha reso e rende tutt'ora difficile l'applicazione di un quadro regolatorio che è stato definito principalmente per farmaci non radioattivi. Se si considerano i numerosi progressi scientifici del settore che ha portato allo sviluppo negli ultimi anni di radiofarmaci sempre più selettivi, sia diagnostici che terapeutici, esiste il rischio che le norme che regolano il mondo farmaceutico non riescano a stare al passo con il rapido progredire delle conoscenze mediche e tecnologiche e con l'innovazione in questo campo della medicina.

Un approccio specifico e ponderato alla regolamentazione dei radiofarmaci e delle terapie con radiofarmaci è perciò necessario anche per favorire la ricerca scientifica in questo ambito: anche il Nuovo Regolamento UE 536/2014, che definisce regole e modalità delle sperimentazioni cliniche, pur avendo riconosciuto le peculiarità dei radiofarmaci trova ancora alcune limitazioni alla sua piena implementazione. A oggi non è ancora stato completato il percorso di armonizzazione affidato ai Decreti attuativi che dovevano delinearne l'assetto normativo necessario a rendere piena-

mente implementabile il Regolamento; mentre è importante che ciò accada, anche perché il database europeo per la registrazione e valutazione delle nuove sperimentazioni è partito a gennaio

2022 e da gennaio 2023 anche in Italia tutte le nuove domande di sperimentazioni devono essere presentate attenendosi al nuovo Regolamento. Si tratta di un'occasione per dare impulso nuovo

agli studi, favorire le collaborazioni e arrivare più velocemente a risultati scientifici che possano modificare la pratica clinica; ma esistono tuttora nodi da sciogliere e criticità da superare. ➔

### **Intervista a Monica Santimaria** *radiofarmacista, U.O.C. Medicina Nucleare, Ospedale S. Bortolo, AULSS 8 Berica – Vicenza e Coordinatore Area Scientifico-Culturale Radiofarmacia, SIFO*

**I radiofarmaci sono in uso da molti anni ma negli ultimi tempi sono andati incontro a un'evoluzione rapida e il numero di possibili farmaci si sta ampliando, con il rischio che la normativa possa rallentare il processo di innovazione**

**Dottoressa Santimaria, qual è l'iter di valutazione dei radiofarmaci e come si tiene conto delle loro peculiarità?**

I radiofarmaci sono prima di ogni altra cosa farmaci. Questo significa innanzitutto che le procedure e l'iter di valutazione non sono specifiche di questo particolare prodotto e che le domande di autorizzazione devono essere presentate secondo una delle procedure previste dalla normativa, analogamente a qualsiasi altro medicinale.

I dati che devono essere allegati a supporto della qualità, sicurezza ed efficacia devono tener conto degli orientamenti e delle linee guida scientifiche riconosciuti dalle Autorità Competenti (EMA, AIFA) come per qualunque altro prodotto medicinale, per assicurare che siano sviluppati in modo coerente e secondo i più elevati standard di

*L'autorizzazione rilasciata dalle autorità regolatorie è la "carta d'identità" del radiofarmaco*

qualità.

Proprio in considerazione della loro natura radioattiva, nel tempo sono state elaborate e pubblicate diverse linee guida specifiche per i radiofarmaci che costituiscono parte integrante della documentazione che deve essere presentata a supporto della loro commercializzazione e uso. Tuttavia, nonostante gli sforzi di adeguamento alle peculiarità di questi medicinali, sono numerose le difficoltà ad applicare in toto regole definite per il mondo industriale farmaceutico alle realtà del radiofarmaco.

L'autorizzazione rilasciata dalle autorità regolatorie rappresenta la "carta di identità" del radiofarmaco data, fra le

altre cose, anche dalla forma farmaceutica, dal dosaggio, dalle modalità di somministrazione e dalle indicazioni terapeutiche/diagnostiche: elementi che vengono definiti sulla base dei dati presentati a supporto della richiesta e derivanti da varie fasi di studio e sperimentazione condotte allo scopo di raccogliere tutte le informazioni necessarie per il sicuro ed efficace impiego nel paziente del radiofarmaco.

Questo implica, per esempio, che qualsiasi uso al di fuori di tali modalità ricade sotto la responsabilità del medico prescrittore perché è da ritenersi *off label*, proprio come accade con qualsiasi altro farmaco.

L'inserimento dei radiofarmaci nella categoria dei medicinali ha quindi assoggettato questi particolari prodotti alle regole e leggi applicabili a qualunque altro farmaco, modificandone completamente la consuetudine in termini di produzione e impiego rispetto a quando, fino a pochi decenni fa, i radiofarmaci non erano ancora normati come medicinali e considerati solo come sostanze radioattive.

A questo proposito è importante ricordare che il percorso di regolarizzazione dei radiofarmaci in ambito farmaceutico è iniziato molto più tardi del loro uso medico: l'inserimento dei radiofarmaci tra i "prodotti medicinali" è infatti avvenuto alla fine degli anni ottanta mediante alcune Direttive del Consiglio Europeo, recepite in Italia con il d.Lgs. 178/91 che applicava la complessa normativa dei medicinali anche ai radiofarmaci la cui la produzione, fino ad allora, era regolata esclusivamente dalle norme sulla protezione dalle radiazioni.

Con il Decreto 178/91, i radiofarmaci sono stati assimilati alle specialità medicinali e, pertanto, assoggettati alle regole in atto per gli altri prodotti medicinali.

Il Decreto ha recepito, inoltre, le disposizioni aggiuntive definitive nelle Direttive Europee legate alla peculiarità dei radiofarmaci, come per esempio l'inserimento nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) delle sezioni relative alla dosimetria (sezione 11) e alle istruzioni sulla marcatura e il controllo di qualità (sezione 12). Conseguenza immediata dell'inclusione dei radiofarmaci fra i prodotti medicinali è stata la necessità di regolare il passaggio alla nuova normativa di quei radiofarmaci (circa 54) già in uso prima del 1991, che sono così entrati in un elenco allegato al d.Lgs. 178/91 che ne ha consentito la commercializzazione e l'impiego fino al rilascio delle necessarie autorizzazioni, per "evitare i rischi connessi alla indisponibilità di medicinali

*giudicati necessari".* Per facilitare la presentazione delle domande di registrazione, a livello europeo fu concordata anche una procedura abbreviata per quei radiofarmaci già in commercio alla data di entrata in vigore del Decreto. Oggi, i requisiti e le procedure per l'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali per uso umano e quindi anche dei radiofarmaci sono stabiliti principalmente nella Direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni e integrazioni.

**Quanto e come potrebbe essere snellito il processo di valutazione e quale ruolo potrebbe avere una Commissione specifica sul radiofarmaco in AIFA?**

I problemi legati all'accesso a nuovi radiofarmaci sono stati riconosciuti da tempo dagli enti regolatori. E la mancanza di armonizzazione fra le diverse aree geografiche del continente acuisce ancor di più le disparità.

Le attuali disposizioni normative derivano dall'adozione di interventi mirati a risolvere una situazione già esistente – i radiofarmaci erano commercializzati e utilizzati da tempo prima del loro riconoscimento come prodotti medicinali – che li ha inseriti in un contesto normativo che non sempre è riuscito a integrare mediante un'interpretazione univoca le diverse proprietà del radiofarmaco e a considerarne appieno le peculiarità.

Esistono punti di vulnerabilità della norma attuale di cui si dovrebbe tenere conto, proprio pensando alle peculiarità dei radiofarmaci. I principali sono due: innanzitutto, a dif-

ferenza della quasi totalità degli altri farmaci, i radiofarmaci sono somministrati una o poche volte nella vita di un paziente e questo implica la necessità di un approccio valutativo differente; in secondo luogo, anche le quantità somministrate sono assai lontane da quelle utilizzate per i farmaci convenzionali. Inoltre, il meccanismo d'azione di radiofarmaco è correlato alla radiazione emessa e non è di tipo funzionale-metabolico o farmacologico: l'approccio è quindi differente rispetto a quello classico di dose-risposta e di ciò dovrebbe essere tenuto conto.

È necessario cogliere le problematiche e le differenze dei radiofarmaci rispetto ai medicinali convenzionali, facilitandone lo sviluppo a beneficio del paziente. La necessità di una cornice regolatoria che tenga in considerazione la specificità di questi farmaci e dei nuovi livelli di innovazione tecnico-scientifica richiede necessariamente un confronto tra le Autorità regolatorie e gli operatori ed esperti nel settore, sia a livello nazionale che europeo, così da armonizzare approcci e prospettive fra i vari organismi di regolamentazione, sia nei vari Paesi del mondo sia a livello dei singoli Stati Membri della Comunità Europea.

Sarebbe auspicabile una collaborazione fra le parti che portasse ad una semplificazione degli iter. Per i radiofarmaci approvati, per esempio, dovrebbe essere possibile facilitare lo sviluppo di indicazioni aggiuntive, la marcatura con diversi radioisotopi, lo sviluppo di ligandi mirati e te-

rapie combinate di trattamento, anche attraverso la definizione di protocolli condivisi fra i vari proponenti e gli Enti regolatori per la realizzazione di adeguati studi clinici. In Italia nel 2010 è stato istituito un Gruppo di Lavoro per i radiofarmaci allo scopo di affrontare, attraverso una collaborazione tra le istituzioni preposte e gli esperti del settore, le problematiche legate alla valutazione dei dossier dei radiofarmaci in commercio alla data di entrata in vigore del d.Lgs. 178/91, i cosiddetti radiofarmaci 'pre-1992'. Sulla scorta di quella che è stata una rilevante esperienza di collaborazione, la Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e l'Associazione Italiana di Medicina Nucleare hanno già chiesto la riattivazione di un analogo Gruppo di Lavoro, al fine di affrontare in sinergia con l'Agenzia Italiana del Farmaco le peculiarità della Medicina Nucleare. La riapertura del tavolo tecnico rappresenta un'opportunità di dialogo e confronto sui punti chiave di reciproco interesse, volto alla comprensione dei bisogni clinici e alle aspettative nell'attuale contesto regolatorio.

### **Che impatto potrebbe avere tutto questo nel favorire e ampliare la ricerca clinica?**

Nonostante il loro enorme e riconosciuto potenziale solo pochi radiofarmaci, fra quelli sviluppati, riescono a ottenere un'ampia utilizzazione clinica. I radiofarmaci sono prodotti altamente regolamentati, come e più dei medicinali "convenzionali", e questo spesso rappresenta un ostacolo al loro sviluppo e utilizzo

clinico, che si deve realizzare all'interno di un quadro normativo complicato ulteriormente dalla loro natura radioattiva.

Il Nuovo Regolamento sulle Sperimentazioni cliniche 536/2014 offre tuttavia delle nuove opportunità alle sperimentazioni con radiofarmaci riconoscendo innanzitutto che sono medicinali peculiari: un grande passo avanti rispetto alla normativa vigente che auspicabilmente consentirà di superare alcune delle problematiche create dalla precedente Direttiva 2001/20/CEE.

Ad esempio, non sarà necessaria l'autorizzazione alla produzione e la conformità alle Good Manufacturing Practices (insieme di regole proprie delle realtà industriali) per preparare in ambito ospedaliero radiofarmaci diagnostici sia per sperimentazioni *profit* che *no-profit*, consentendo auspicabilmente una maggiore partecipazione dei centri di medicina nucleare alle sperimentazioni con radiofarmaci diagnostici promosse da sponsor commerciali. Questo potrà permettere lo sviluppo e la disponibilità di nuovi radiofarmaci anche quando dovranno essere realizzati attraverso reazioni di marcatura più o meno complesse da effettuarsi nelle radiofarmacie delle medicine nucleari.

È importante sottolineare che l'Italia, nel recepire la Direttiva 2005/28/CE con il d.Lgs. 200/2007, aveva già introdotto la possibilità di individuare percorsi diversi per le sperimentazioni a fini industriali e registrati rispetto a quelle *no-profit*: l'art. 16 consentiva

infatti che i radiofarmaci preparati nei laboratori di medicina nucleare – sia per diagnosi sia per terapia e solo per le sperimentazioni *no-profit* – potessero essere realizzati secondo le Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare in deroga ai requisiti delle GMP.

Il nuovo Regolamento non fa però più differenze fra sperimentazioni *profit* e *no-profit*, ma solo fra radiofarmaci per diagnosi e per terapia. Per questi ultimi di contro vengono ampliate anche alle produzioni in ambito di sperimentazioni *no-profit* le regole già previste dalla Direttiva per le produzioni in ambito di sperimentazioni *profit*, ossia la conformità alle GMP e la necessità di ottenere un'autorizzazione alla produzione anche per le strutture ospedaliere.

Il Regolamento oltre a riconoscere le peculiarità dei radiofarmaci definisce in qualche modo diversi "livelli di rischio" associati all'impiego di questi prodotti, di fatto riducendo la pressione regolatoria e i requisiti sulla produzione di radiofarmaci diagnostici destinati agli studi clinici. Requisiti che rimangono invece inalterati per i radiofarmaci terapeutici.

In generale, il Nuovo Regolamento dovrebbe portarci a vivere una fase favorevole alla ricerca: le sperimentazioni diagnostiche potranno essere alla portata di molti centri, anche se quelle terapeutiche non saranno possibili ovunque ma solo da parte di chi ha competenze, capacità e attrezzature. Detto ciò, è indi-

responsabile che il Regolamento venga recepito con decreti attuativi, che a oggi mancano: per esempio, non sono state definite le caratteristiche che

devono avere i centri sperimentatori e in mancanza di queste disposizioni finali i centri non possono giudicare se siano o meno idonei a pro-

porsi per una sperimentazione. Il recepimento a livello nazionale del Regolamento UE 536/2014, quindi, è quanto mai urgente. 

### Intervista ad Arturo Chiti

*medico nucleare, Direttore del Dipartimento di Medicina Nucleare dell'IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano*

**La ricerca clinica in RLT, anche grazie al continuo sviluppo di nuovi radiofarmaci, potrebbe avere una notevole espansione nel prossimo futuro.**

**Professor Chiti, qual è la realtà attuale della ricerca sulla RLT nel nostro Paese?**

Attualmente il campo è molto vivace ma in Italia, per motivi legati soprattutto alla normativa esistente, pur essendo state condotte varie sperimentazioni queste non hanno portato alla registrazione di nuovi prodotti: ci sono ancora varie disparità rispetto ad altri Paesi europei, per esempio in Germania molti Centri possono produrre radiofarmaci secondo le norme GMP, mentre nel nostro Paese sono pochi. Ciò ha portato anche a una parcellizzazione delle esperienze: non ci sono molti Centri che possano avviare sperimentazioni su larga scala e occorre perciò pensare alla ricerca sui radiofarmaci non come a un'esperienza di singoli o pochi Centri, che andrebbe scoraggiata, ma come uno sforzo più strutturato e complessivo che si affianchi all'industria. In accordo e con il sostegno delle aziende, infatti, è possibile arrivare più facilmente all'autorizzazione all'immissio-

ne in commercio dei radiofarmaci, perché diventino realmente disponibili e accessibili. In passato sono stati compiuti errori, per esempio non si è garantito che le sperimentazioni *no profit* potessero essere fatte in un'ottica di diffusione delle metodiche, ma oggi con le nuove normative e il Portale europeo di registrazione delle sperimentazioni abbiamo l'opportunità di aumentare la ricerca ed aprire a un cambiamento positivo, lavorando con regole più chiare sui radiofarmaci, che superino anche i timori del passato, quando spesso per paura e per scarsa conoscenza si è mantenuto un atteggiamento molto conservativo nei confronti dell'impiego di farmaci con una doppia regolamentazione, farmaceutica e radioprotezionistica.

**Come sviluppare la ricerca clinica sulla RLT viste le regole attuali?**

Il nuovo Portale europeo garantirà una maggiore condivisione e renderà più semplice fare ricerca, condividere informazioni e avere finalmente indicazioni chiare e precise su come operare. Certo il percorso non è semplice: gli studi iniziati in passato proseguiranno con i vecchi criteri;

fino a gennaio 2023 è stato previsto una sorta di periodo di transizione, una deroga richiesta dall'Italia per potersi adattare alle nuove regole. Non tutti i Centri sono pronti ad adattarsi ai nuovi criteri, ma a regime sarà tutto molto più efficiente e l'Italia potrebbe ospitare molte più sperimentazioni: perché sia possibile dovremo lavorare sulle normative ma anche sulle strutture, per arrivare ad avere più centri con radiofarmacie in GMP; sulla collaborazione fra Società Scientifiche; sulla creazione di Registri, per esempio a livello regionale, che consentano maggiori comunicazioni e condivisioni di dati fra centri.

Per promuovere la ricerca, inoltre, è importante un cambiamento strutturale ma anche culturale, perché i medici nucleari finora erano abituati a partecipare alle sperimentazioni, non a condurle e coordinarle: naturalmente si tratta di terapie che non sempre potranno raggiungere la numerosità di altre terapie oncologiche, ma i medici nucleari devono imparare a gestire, reclutare e seguire i pazienti per ricerche in terapia, superando la vecchia visione della disciplina che la vede impegnata soprattutto nella

diagnostica. È molto importante che il medico nucleare abbia la stessa dignità degli altri specialisti e non sia un semplice tecnico che somministra la terapia. Allo stesso modo, è importante disseminare conoscenza e cambiare la mentalità rispetto ai radiofarmaci, perché venga compreso che gli aspetti radioprotezionistici possono essere gestiti dai professionisti e non si devono temere; altrimenti, è come se ci soffermassimo solo sui rischi anestesiológicos di fronte a un intervento chirurgico. Fisici medici e medici nucleari possono gestire i rischi connessi ai radiofarmaci, ciò che conta è dare risposte ai pazienti per gestirli in funzione della loro malattia e non della radioprotezione.

### **Quanto conta la formazione sulla RLT per implementare ricerca e clinica?**

È fondamentale proprio perché è il mezzo con cui poter cambiare la mentalità e la cultura: la creazione di master specifici sulla RLT nell'ambito delle scuole di specializzazione, per esempio, potrebbe essere di immediato supporto per i colleghi che non abbiano avuto una formazione specifica su questi temi. In questo senso va anche l'esperienza del Master organizzato da Humanitas, Università Cattolica e Istituto dei Tumori di Milano: dedicato a chi vuole iniziare o approfondire la terapia in medicina nucleare, può essere un importante volano di cultura grazie al contributo di tutti i professionisti che ruotano attorno

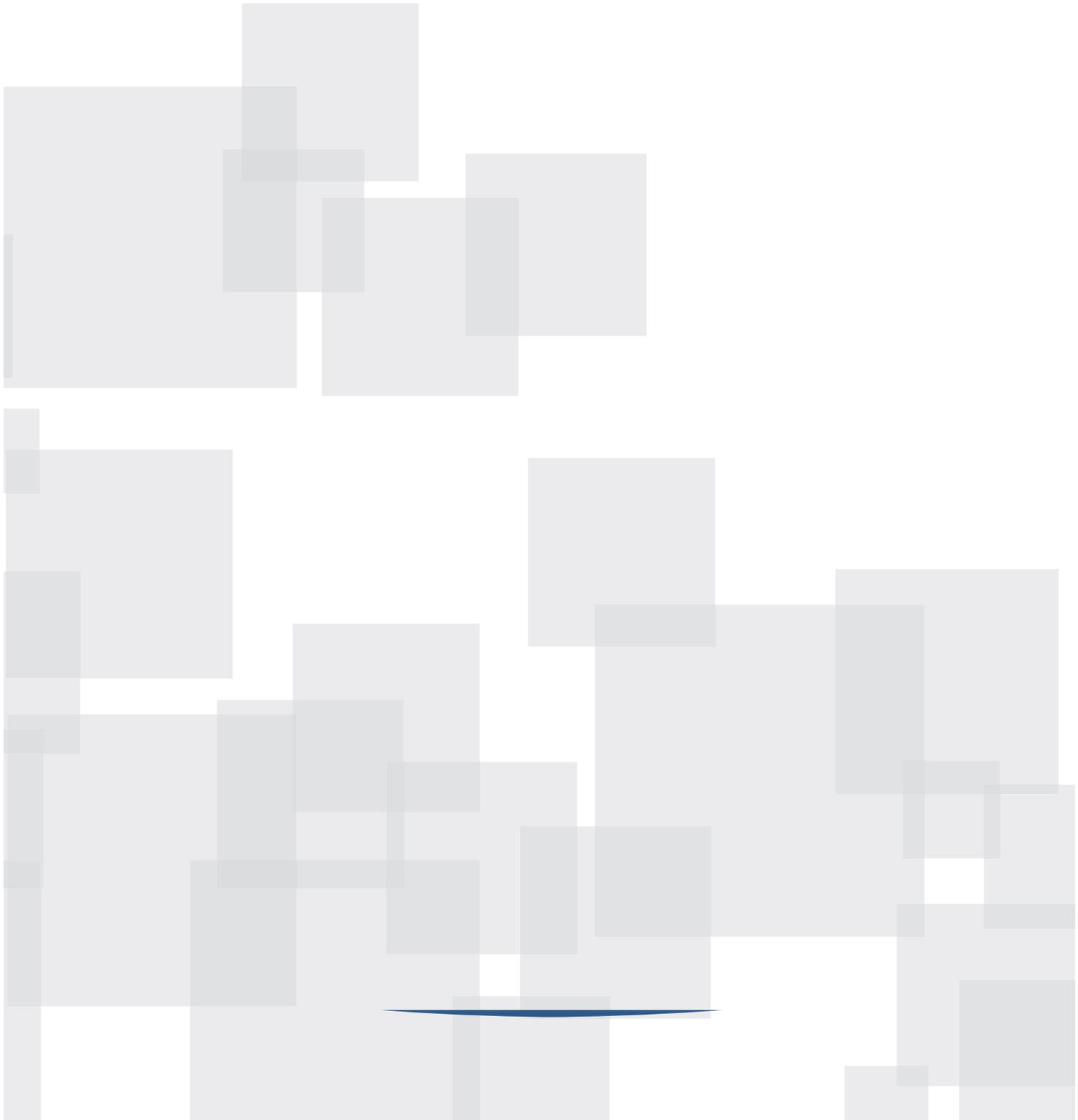
alla RLT, dai fisici medici ai farmacisti, dagli oncologi ai chirurghi. Il corso, che è partito dall'Università ma ha trovato subito la possibilità di essere declinato negli ospedali, prevede una frequenza delle strutture, in modo da consentire di analizzare una casistica differenziata, e per questo non ha molti posti a disposizione, ma l'interesse riscontrato è ampio e speriamo che possa essere contestualizzato in armonia al percorso di specializzazione, istituzionalizzandolo. Consentire ai futuri specialisti di fare pratica di terapia in medicina nucleare e di vedere un'ampia casistica di pazienti formerà nuovi professionisti che potranno essere di grande aiuto in clinica e nella ricerca scientifica. 

### Bibliografia

1. Jadvar H. 2017. *AJR Am J Roentgenol* 209(2): 277-88
2. Haberkorn U et al. 2016. *Clin Cancer Res* 22(1): 9-15
3. 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
4. Werner RA, Weich A, Kircher M, et al. 2018. The theranostic promise for Neuroendocrine Tumors in the late 2010s - Where do we stand, where do we go? *Theranostics* 8(22): 6088-100
5. Lapa C, Hanscheid H, Kircher M, et al. 2019. Feasibility of CXCR4-Directed Radioligand Therapy in Advanced Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Nucl Med* 60(1): 60-64
6. Lymphoma Action. 2019. What is lymphoma? Available from: <https://lymphoma-action.org.uk/aboutlymphoma/what-lymphoma> [Accessed 24/07/19]
7. Salas Fragomeni RA, Amir T, Sheikhabaei S, et al. 2018. Imaging of Nonprostate Cancers Using PSMA Targeted Radiotracers: Rationale, Current State of the Field, and a Call to Arms. *J Nucl Med* 59(6): 871-77
8. Thundimadathil J. 2012. Cancer Treatment Using Peptides: Current Therapies and Future Prospects. *J Amino Acids* 2012: 13
9. Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Jadvar H, et al. 2018. PSMA Theranostics: Current Status and Future Directions. *Mol Imaging* 17: 1536012118776068
10. Cancer Research UK. 2018. What is melanoma? Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/melanoma/about> [Accessed 24/07/19]
11. Schottelius M, Osl T, Poschenrieder A, et al. 2017. [(177) Lu]pentixather: Comprehensive Preclinical Characterization of a First CXCR4-directed Endoradiotherapeutic Agent. *Theranostics* 7(9): 2350-62
12. Cancer Research UK. 2018. Myeloma. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/myeloma/about> [Accessed 24/07/19]
13. Cancer Research UK. 2017. About lung cancer. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/lung-cancer/about> [Accessed 24/07/19]
14. Shah M, Da Silva R, Gravekamp C, et al. 2015. Targeted radionuclide therapies for pancreatic cancer. *Cancer Gene Ther* 22(8): 375-79
15. National Health System UK. 2018. Overview: pancreatic cancer [online]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/pancreatic-cancer/> [Accessed 02/10/19]
16. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, et al. 2016. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res* 118(4): 535-46

Il Sole **24 ORE**

# Sanità





Iniziativa promossa da

