RevoLuTion
INNOVATION IN CANCER CARE

LA TERAPIA CON RADIOLIGANDI in oncologia

LIBROBIANCO

LIBROBIANCO

CON IL PATROCINIO DI

La presente iniziativa è stata realizzata con il contributo non condizionante di Advanced Accelerator Applications (AAA), Gruppo Novartis.

Revolution_Innovation in Cancer Care è un progetto ideato e gestito da RPP Italia.

REDAZIONE DEI TESTI:

Elena Meli, Giornalista Scientifico

COORDINAMENTO EDITORIALE:

Daniela Lemme, RPP Italia

Il presente documento, finito di stampare a Settembre 2022, non ha alcun valore legale.
Le informazioni in esso contenute non hanno la pretesa di essere esaustive. I contenuti non hanno alcun riferimento o finalità commerciale, ma il solo scopo di promuovere una migliore conoscenza delle terapie con radiofarmaci come opzioni di trattamento innovative nella lotta al cancro. Le informazioni incluse sulle terapie con radiofarmaci non costituiscono alcuna forma di promozione, in accordo alla normativa vigente sui medicinali per uso umano e in conformità con gli standard etici di Farmindustria.

Indice

pag. 11 **Introduzione**
a cura di ***Elena Meli***

1. *pag. 15*
La terapia con radiofarmaci: un nuovo approccio nella cura del cancro, la sfida organizzativa e strutturale per implementare l'innovazione nella pratica clinica

a cura di ***Orazio Schillaci****,*
Associazione Italiana Medicina Nucleare (AIMN)

La teragnostica e la RLT in medicina nucleare
Le applicazioni della RLT

2. *pag. 21*
Il valore aggiunto della RLT: che cosa insegna l'esperienza clinica nei tumori neuroendocrini

a cura di ***Francesco Panzuto e Massimo Falconi****,*
Associazione Italiana per i Tumori Neuroendocrini (ITANET)

Le potenzialità della RLT nei tumori neuroendocrini
La gestione della RLT nei tumori neuroendocrini – I team multidisciplinari

3. *pag. 27*

I team multidisciplinari e le reti territoriali: i modelli organizzativi per la gestione ottimale della RLT

a cura di ***Francesca Spada,***
Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)

- I team multidisciplinari in oncologia
- Le reti territoriali in Italia

4. *pag. 32*

Le terapie con radiofarmaci: il contesto operativo a garanzia della sicurezza degli operatori e dei pazienti

a cura di ***Michele Stasi ed Elisa Richetta,***
Associazione Italiana Fisica Medica e Sanitaria (AIFM)

- La radioprotezione per l'utilizzo della RLT
- La dosimetria nella RLT
- La formazione per l'applicazione della RLT

5. *pag. 38*

La gestione tecnico-normativa dei radiofarmaci: l'adeguamento dei processi per considerare le specificità dei radiofarmaci

a cura di ***Monica Santimaria,***
Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO)

- Il percorso del radiofarmaco, dalla produzione alla somministrazione
- L'importanza del team multidisciplinare
- Favorire lo sviluppo della RLT
- Raccomandazioni

6. *pag. 48*

Le prospettive future di applicazione dei radiofarmaci: come preparare il sistema a fruire delle potenzialità dell'innovazione

a cura di ***Sergio Bracarda e Grazia Sirgiovanni,***
Società Italiana Urologia Oncologica (SIUrO)

- La RLT nel carcinoma prostatico
- Lo studio VISION
- Il futuro della RLT nel carcinoma prostatico

7. *pag. 54*

Le Associazioni
Associazione Italiana Tumori Neuroendocrini A.I.NET Vivere la speranza – Amici di Emanuele Cicio

a cura di ***Adele Santini e Angela Celesti***

- La storia di A.I.NET
- Le opportunità di terapia e la gestione multidisciplinare
- I progressi e i bisogni insoddisfatti

8. *pag. 60*

Le Associazioni
Cittadinanzattiva

a cura di ***Claudia Ciriello***

- L'innovazione in medicina, perché deve essere un diritto per tutti
- Il ruolo delle Associazioni e di Cittadinanzattiva
- Cittadinanzattiva e i diritti del malato

9. *pag. 67*

Impatto economico e organizzativo correlato alla somministrazione di [^{177}Lu] DOTA-TATE: una valutazione real-life

a cura di ***Elisabetta Garagiola, Lucrezia Ferrario ed Emanuela Foglia****, Centro sull'Economia e il Management nella Sanità e nel Sociale, LIUC Business School, Università Carlo Cattaneo - LIUC, Castellanza, Varese*

10. *pag. 76*

Impatto economico dell'assistenza ospedaliera in Italia e nuovi scenari di rimborsabilità

a cura di ***Francesco Saverio Mennini e Paolo Sciattella****, Economic Evaluation and HTA, CEIS (EEHTA-CEIS), Facoltà di Economia - Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Società Italiana di HTA (SiHTA)*

Introduzione

a cura di ***Elena Meli***

La conoscenza sempre più approfondita dei meccanismi biologici dei tumori e la crescente comprensione delle differenze fra cellule malate e cellule sane ha cambiato e sta cambiando la cura del cancro, aprendo nuovi orizzonti per farmaci che agiscano direttamente sulle cellule tumorali e non danneggino 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 RadioLigandi (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.

La RLT costituisce oggi una nuova frontiera dell'innovazione in oncologia che si ascrive nel solco di novità man mano entrate nella clinica come l'immunoterapia; come lo dimostra il 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, ha l'obiettivo di garantire ai cittadini europei i più elevati standard di sicurezza nell'accesso alle tecnologie radiologiche e nucleari proprio con la teragnostica, nella consapevolezza che questo rivoluzionario approccio permette, sin dalla fase diagnostica, di migliorare la stadiazione della patologia, selezionare i pazienti non responder, definire le terapie successive e il follow-up. Ribadendo l'importanza delle scienze

radiologiche e della medicina nucleare nella lotta contro il cancro, il piano SAMIRA 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 infatti che la platea di malati oncologici con le caratteristiche per trarre benefici dalla RLT potrebbe ampiamente aumentare nel prossimo futuro: lo dimostrano gli studi sul carcinoma prostatico e lo stanno verificando ricerche su altri tumori come il carcinoma della mammella, polmonare e del pancreas, il melanoma, il linfoma, il mieloma multiplo. È perciò indispensabile non farsi cogliere impreparati dall'innovazione, gestendola e guidandola in modo che possa essere un vantaggio per i pazienti e un'opportunità di sviluppo per il Sistema Sanitario Nazionale.

Il Libro Bianco sulla Terapia con RadioLigandi in Oncologia, che riprende e amplia le tematiche affrontate nel primo Manifesto sulla Terapia con RadioLigandi in Oncologia pubblicato nel 2021, nasce perciò con l'obiettivo di indicare una strada concreta che consenta di trasformare un'innovazione scientifica di valore in un nuovo standard di cura a disposizione per tutti i pazienti per i quali questa costituisca un'opportunità terapeutica rilevante. In questo volume esperti delle diverse discipline e delle Società Scientifiche coinvolte da questa innovazione, ma anche rappresentanti delle Associazioni di Pazienti ed economisti, tracciano le linee del percorso che potrà portare all'implementazione della RLT nella pratica clinica, attraverso una più approfondita comprensione delle potenzialità presenti e future di questa strategia terapeutica e soprattutto grazie alla conoscenza delle sfide organizzative che la RLT pone al Sistema Sanitario Nazionale. Lo scopo è realizzare un assetto organizzativo ottimale che renda la RLT fruibile a tutti coloro per i quali sia necessaria e opportuna, così da porre le premesse perché un'innovazione terapeutica di rilievo possa essere accolta e costituisca una nuova opportunità, ma soprattutto un valore aggiunto, per i pazienti e per il Sistema Sanitario Nazionale.

LA TERAPIA CON RADIOLIGANDI
per l'oncologia

LIBROBIANCO

1. La terapia con radiofarmaci: un nuovo approccio nella cura del cancro, la sfida organizzativa e strutturale per implementare l'innovazione nella pratica clinica

a cura di ***Orazio Schillaci****,*
Associazione Italiana Medicina Nucleare (AIMN)

La teragnostica e la RLT in medicina nucleare

La Medicina Nucleare è una branca specialistica della medicina che utilizza sostanze radioattive a scopo diagnostico e terapeutico. Gli esami diagnostici si differenziano tra di loro per i radiofarmaci utilizzati, che vengono scelti di volta in volta in base all'organo o alla patologia da studiare. In maniera simile, i trattamenti terapeutici medico-nucleari vengono eseguiti mediante la somministrazione ai pazienti di radiofarmaci che si legano ai tessuti patologici ed emettono radiazioni ionizzanti per la distruzione selettiva delle cellule malate, risparmiando per grande parte i tessuti sani circostanti. Questo tipo di terapia, che sfrutta gli effetti delle radiazioni ionizzanti sui tessuti biologici, si basa perciò sulla presenza all'interno del paziente di una sorgente radioattiva e differisce dalla radioterapia a fasci esterni, che consiste invece nell'irradiare la zona interessata dalla patologia dall'esterno, utilizzando nella maggior parte dei casi un acceleratore lineare.

I radiofarmaci sono generalmente formati da due componenti: una molecola con funzioni biologiche di trasporto, detta carrier, e un radionuclide (o radioisotopo), che è l'elemento radioattivo. L'uno è indispensabile all'altro: nelle applicazioni diagnostiche, il primo veicola il

radionuclide per raggiungere l'apparato, l'organo o il tessuto patologico da studiare mentre il secondo, grazie all'uso di apparecchiature per l'imaging, permette di seguire la biodistribuzione del radiofarmaco nell'organismo. In campo oncologico, i radiofarmaci diagnostici sono in grado di localizzare in maniera accurata le neoplasie e di valutarne il comportamento biologico, fornendo le basi per sviluppare terapie personalizzate. La capacità del radiofarmaco di fissarsi in maniera specifica nelle cellule neoplastiche può essere sfruttata anche per finalità terapeutiche: sostituendo il radionuclide diagnostico con uno che emetta radiazioni in grado di distruggere le cellule nelle sedi di malattia, si può massimizzare il deposito di energia nei tessuti target, minimizzando invece quello nei tessuti sani.

Diagnosi e terapia si uniscono nell'innovazione della teragnostica in medicina nucleare, per la quale lo stesso radiofarmaco viene somministrato al paziente per effettuare esami diagnostici e per la terapia di patologie quasi sempre oncologiche. Il vantaggio maggiore di questo approccio è l'utilizzo dell'imaging per poter selezionare in maniera accurata i pazienti che possono realmente trarre beneficio da uno specifico trattamento, realizzando così le premesse della medicina personalizzata. Il metodo permette quindi di ottimizzare la gestione clinica delle patologie oncologiche poiché sin dalla fase diagnostica, spesso effettuata con apparecchiature PET/TC, è possibile migliorare la stadiazione della patologia, selezionare i pazienti responsivi e non, definire le terapie successive e il follow-up. Molti pazienti beneficiano di migliori risultati clinici quando vengono identificate specifiche caratteristiche espresse dal tumore, che possono essere bersaglio di terapie mirate: la teragnostica può essere perciò un utile supporto per una medicina moderna che offra la terapia più indicata per i singoli pazienti, tenendo conto delle loro individualità, storie cliniche e condizioni generali, ma anche e soprattutto delle caratteristiche biologiche specifiche di ogni neoplasia, integrando tra loro queste informazioni così da attribuire caratteristiche uniche a patologie complesse, che possono così essere diagnosticate e curate in maniera più efficace. La medicina oncologica personalizzata, infatti, dovrebbe assicurare il trattamento giusto, nella modalità giusta, al paziente giusto, nel momento giusto. Gli sviluppi tecnologici rendono disponibili per molti pazienti nuove opzioni diagnostiche e terapeutiche che possono portare a una miglior aderenza terapeutica al trattamento, con un chiaro impatto anche dal punto di vista clinico.

La terapia con radioisotopi, se effettuata nel rispetto delle normative e seguendo protocolli corretti, è oggi considerata un trattamento efficace e generalmente ben tollerato dai pazienti, che comporta tossicità ed effetti collaterali scarsi e poco frequenti; anche i rischi legati all'impiego delle radiazioni ionizzanti, sono ormai largamente conosciuti e in gran misura controllabili. La terapia medico-nucleare è un approccio di trattamento selettivo di patologie diverse, specie oncologiche, che prevede sia la conoscenza della malattia da trattare sia quella delle caratteristiche fisico-chimiche e delle proprietà farmacocinetiche dei radiofarmaci.

In medicina nucleare l'approccio che associa diagnosi e terapia è utilizzato da quando la parola teragnostica ancora non esisteva: fin dagli anni '40 del secolo scorso, infatti, l'isotopo radioattivo 131 dello Iodio è stato utilizzato - e lo è ancora oggi- per la diagnosi e la cura del tumore della tiroide, nella terapia radiometabolica del carcinoma tiroideo differenziato. Oggi però l'innovazione consente di avere come bersaglio le cellule neoplastiche: la terapia con radioligandi (RLT), l'evoluzione più significativa del concetto di teragnostica, rappresenta infatti un approccio medico-nucleare avanzato alla malattia oncologica, con le potenzialità per migliorarne notevolmente le possibilità di cura, rilasciando radiazioni a scopo terapeutico direttamente nelle cellule neoplastiche ovunque siano presenti, agendo in modo altamente specifico e con estrema precisione. I radioligandi agiscono in maniera selettiva su alcuni tipi di cellule, senza danneggiare le cellule sane: l'isotopo radioattivo che svolge l'attività diagnostica e/o terapeutica è infatti associato a un "ligando", una molecola in grado di riconoscere e legarsi alle cellule tumorali, e ligandi diversi permettono di trattare carcinomi diversi. Pur entrando nei processi biochimici dell'organismo, la quantità di molecole vettore del ligando introdotte nell'organismo è tale per cui il radiofarmaco non presenta effetti farmacologici significativi e il principio attivo, costituito dal radioisotopo, esplica i suoi effetti biologici radioindotti nelle sole cellule target.

Le applicazioni della RLT

L'applicazione clinica della RLT che oggi sta riscuotendo maggiore interesse è il trattamento delle neoplasie neuroendocrine con analoghi della somatostatina marcati con radionuclidi. Questi tumori, quando ben differenziati, esprimono sulla superficie delle loro cellule recettori per la somatostatina, un peptide in grado di mediare specifici processi di crescita cellulare. Gli analoghi della somatostatina possono essere marcati con il Gallio-68, un radioisotopo che permette di eseguire imaging PET per valutare nei pazienti se una neoplasia neuroendocrina abbia sulla superficie cellulare sufficienti quantità di recettore della somatostatina: in caso affermativo, si può essere candidati alla terapia con analoghi, anch'essi marcati stavolta con il radioisotopo Lutezio (^{177}Lu). I risultati fin qui ottenuti sono molto interessanti: la RLT si è dimostrata efficace nel limitare la progressione di malattia, incrementando in maniera clinicamente significativa la sopravvivenza dei pazienti. Questa applicazione, inoltre, dimostra in maniera chiara le potenzialità della teragnostica in campo oncologico per una medicina personalizzata e di massima precisione, con un approccio integrato nella diagnosi e nella cura.
La ricerca nel campo della RLT è molto attiva, sia per definire al meglio le applicazioni dei radiofarmaci già disponibili, sia per validarne di nuovi. Basti pensare, ad esempio, alle opportunità terapeutiche offerte dal ^{177}Lu-PSMA nell'ambito del trattamento dei tumori della prostata. Nei pazienti con carcinoma prostatico progressivo metastatico e resistente alla castrazione, i risultati dei primi studi indicano che gli uomini trattati con questo tipo di RLT in aggiunta al migliore standard di cura hanno ottenuto un significativo vantaggio in sopravvivenza globale e libera da progressione. Anche in questo caso si parla di teragnostica, dato che i pazienti da sottoporre alla RLT sono selezionati sulla base di un esame diagnostico PET positivo all'antigene di membrana specifico della prostata (PSMA). Nel prossimo futuro certamente si apriranno nuove opportunità per l'impiego della RLT, in campo oncologico e non solo.
È importante sottolineare che il profilo di sicurezza e la tollerabilità della RLT sono elevati: per le sue caratteristiche il radiofarmaco si lega quasi esclusivamente alle cellule target da distruggere e le radiazioni hanno effetto su aree molto circoscritte, con una durata limitata che dipende dal tempo di decadimento del radioisotopo utilizzato. La scelta del radioisotopo permette, infatti, di modulare gli effetti che si intendono ottenere e di eliminare le cellule malate con precisione, preservando le aree limitrofe e riducendo così gli effetti collaterali. Basandosi su questi presupposti, l'efficacia della RLT può essere decisiva nel paziente oncologico: è una cura mirata da utilizzare nelle neoplasie diventate resistenti o che non rispondono ad altre forme di trattamento; inoltre può agire su tumori localizzati in aree su cui altrimenti sarebbe difficile intervenire.
Lo sviluppo della RLT non può prescindere dall'attivazione di team multidisciplinari di esperti che operino secondo standard condivisi e siano tra loro in stretto collegamento attraverso uno scambio continuo di conoscenze, con la figura centrale di uno specialista in Medicina Nucleare sia per caratterizzare la patologia nella fase diagnostica, sia per la successiva gestione terapeutica dal momento che ne ha la responsabilità clinica, come stabilito dal Decreto Legislativo del 31 luglio 2020 n. 101 – recepimento della Direttiva 2013/59/EURATOM.
Lo stesso decreto legislativo sancisce il superamento dell'obbligo di degenza protetta per le terapie medico-nucleari che non prevedano la somministrazione di radioiodio, un indubbio vantaggio per le strutture ospedaliere che vogliano organizzare la RLT. Infatti, una recente indagine condotta da AIMN assieme all'Associazione Italiana di Fisica Medica riporta che su 254 centri di Medicina Nucleare presenti in Italia solo 47 hanno letti di degenza protetti, che risulterebbero chiaramente insufficienti per coprire le necessità di un numero di pazienti destinato a crescere con l'arrivo di nuove indicazioni per la RLT, basti pensare al cancro prostatico. Si può pensare di incrementare i letti protetti, meglio se con investimenti limitati, ma il ricorso a Day Hospital di Medicina Nucleare, così come la terapia in regime ambulatoriale, renderebbero possibile - alla luce della nuova normativa - estendere l'offerta di RLT anche ai reparti oggi sprovvisti di camere di degenza protetta. Questo approccio permetterebbe un'economia di gestione più sostenibile, ma soprattutto renderebbe fruibile la RLT in modo equo a tutti i pazienti che ne potrebbero beneficiare,

lasciando comunque al medico nucleare e allo specialista in fisica medica la valutazione della necessità di un ricovero in degenza protetta per i singoli casi. Per promuovere queste innovazioni e migliorare l'accesso alla RLT, le Società Scientifiche di riferimento avranno un ruolo chiave nel dare indicazioni precise anche attraverso la stesura di specifiche Linee Guida, come previsto dal D.Lgs. 101/2020.

Bibliografia

[1] DECRETO LEGISLATIVO 31 luglio 2020, n. 101. Attuazione della direttiva 2013/59/Euratom, "Attuazione della direttiva 2013/59/Euratom, che stabilisce norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, e che abroga le direttive 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom e 2003/122/Euratom e riordino della normativa di settore in attuazione dell'articolo 20, comma 1, lettera a), della legge 4 ottobre 2019, n. 117. (20G00121) (GU Serie Generale n.201 del 12-08-2020 - Suppl. Ordinario n. 29)

2. Il valore aggiunto della RLT: che cosa insegna l'esperienza clinica nei tumori neuroendocrini

*a cura di **Francesco Panzuto** e **Massimo Falconi**, Associazione Italiana per i Tumori Neuroendocrini (ITANET)*

Le potenzialità della RLT nei tumori neuroendocrini

I tumori neuroendocrini (NET) rappresentano un modello ideale di trattamento con terapie che utilizzano i radioligandi, poiché nella maggior parte dei casi le cellule tumorali esprimono i recettori della somatostatina. La presenza di tali recettori costituisce la base razionale per l'utilizzo della RLT, essendo questo il bersaglio cui si lega il radiofarmaco prima di essere portato all'interno della cellula dove svilupperà la sua azione citotossica, che porterà alla morte della cellula tumorale. È sulla base di questo stesso meccanismo che da più di 30 anni i NET, soprattutto quelli a basso grado, sono trattati con analoghi della somatostatina che si legano al recettore bloccando una complessa serie di meccanismi intracellulari che si riflettono nell'inibizione della crescita tumorale. Il valore aggiunto dell'analogo della somatostatina radiomarcato, principio attivo della RLT, garantisce un'azione più efficace rispetto agli analoghi della somatostatina in termini di morte della cellula tumorale, che si traduce in una possibilità di ottenere una riduzione visibile delle dimensioni delle lesioni tumorali, ovvero una risposta radiologica oggettiva, nel 20-30% dei pazienti. Inoltre, in circa il 60% dei casi si verifica un'inibizione duratura della proliferazione tumorale, ovvero una stabilizzazione della malattia; tutto ciò si riflette clinicamente

in un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione di malattia. Al momento nessuna altra terapia medica è in grado di fornire risultati così incoraggianti nei pazienti con NET metastatico ben differenziato (grado G1/G2) gastro-entero-pancreatico.

La RLT nei NET è una terapia moderna e innovativa, a disposizione per il trattamento dei pazienti con malattia avanzata e inoperabile, solo recentemente introdotta nell'armamentario terapeutico: la sua approvazione in Europa risale al 2017, seguita da quella in Italia nel 2019. Tuttavia l'esperienza clinica con la RLT nei NET ha radici molto più solide e datate: fin dai primi anni 2000 infatti diversi centri Italiani ed Europei con grande esperienza nei trattamenti con radiofarmaci hanno utilizzato la RLT all'interno di trial clinici, producendo un'imponente quantità di letteratura scientifica da cui è poi derivato lo studio registrativo NETTER-1, pubblicato nel 2017[1], che ha definitivamente confermato l'efficacia e la sicurezza della RLT con Lutezio (^{177}Lu), rappresentando la base per l'approvazione della terapia da parte di tutte le principali autorità regolatorie internazionali. Lo studio NETTER-1 è un trial internazionale randomizzato di fase 3, caratterizzato per sua natura da una rigorosa applicazione di un protocollo standardizzato condotto secondo una robusta metodologia, per il quale sono stati arruolati pazienti affetti da NET dell'intestino in progressione di malattia, ben differenziati ed esprimenti i recettori della somatostatina. Lo studio ha dimostrato e ribadito che la RLT è in grado di:

i. Prolungare significativamente la sopravvivenza "libera da progressione" della malattia;
ii. Ridurre significativamente le dimensioni delle masse tumorali nel 18% dei casi;
iii. Stabilizzare la malattia, ovvero bloccare la crescita tumorale, dimostrata in tutti i pazienti prima di iniziare la RLT, in circa il 60% dei casi.

A tali risultati di efficacia si affiancano dati rassicuranti sulla sicurezza: rispetto agli studi iniziali condotti prima dello studio registrativo, che riportavano con una certa frequenza la possibilità di una tossicità a lungo termine sia renale che ematologica, le ricerche più recenti hanno segnalato che la tossicità renale significativa è sensibilmente ridotta, fino ad essere

considerata non clinicamente rilevante, grazie all'applicazione di protocolli specifici di somministrazione del radiofarmaco simultanea ad aminoacidi, una modalità di utilizzo del medicinale che è oggi standardizzata e obbligatoria. Il rischio di sviluppare a distanza possibili complicanze maggiori di tipo ematologico si attesta così attorno all'1-1.5% dei casi, rendendo la RLT una terapia ben tollerata oltre che efficace, come confermato dai recenti dati pubblicati sulla sopravvivenza a lungo termine dei pazienti inclusi nello studio NETTER-1[2]. È tuttavia necessario ricordare che la modalità di somministrazione della RLT consiste nell'infusione endovenosa del radiofarmaco da parte del Medico Nucleare secondo uno schema che prevede 4 somministrazioni distanziate 8 settimane l'una dall'altra: la durata complessiva del trattamento è dunque di 8 mesi, durante e al termine dei quali è comunque indicato proseguire il trattamento contemporaneo con analoghi della somatostatina "freddi", ovvero non legati a Lutezio 177, che assumono quindi il significato di una terapia di "mantenimento".

La gestione della RLT nei tumori neuroendocrini – I team multidisciplinari

La necessità di somministrazione della RLT esclusivamente in centri specificatamente autorizzati a livello Ministeriale e Regionale dettata dalla normativa vigente può, in taluni casi, rappresentare un ostacolo per il trattamento perché il paziente deve talvolta spostarsi dal proprio domicilio per raggiungere un centro autorizzato a effettuare la terapia, se questo non è disponibile nelle vicinanze. Ciò ha rappresentato un problema soprattutto negli ultimi tempi, in cui la pandemia da Covid-19 ha limitato gli spostamenti e gli accessi in ospedale, come dimostrato dalla survey che la Associazione Italiana Tumori Neuroendocrini (Itanet) ha condotto tra i principali centri italiani coinvolti nella gestione dei NET[3], da cui è emerso che una delle principali conseguenze della pandemia sulla gestione dei pazienti NET è stato il ritardo nell'iniziare una RLT che era stata già programmata. Pur con l'auspicio che ciò non si debba più verificare, la limitazione dell'accesso ai centri erogatori della RLT rappresenta una

caratteristica intrinseca alla terapia stessa, che rende quanto mai necessario il funzionamento di un network tra gli specialisti che si occupano dei pazienti NET, sia all'interno dei singoli centri, che tra i diversi centri.
La letteratura scientifica internazionale ha ormai dimostrato in modo chiaro che la gestione di molti modelli di malattia oncologica migliora quando a occuparsi del paziente è un team multidisciplinare: una realtà ancora più concreta nei NET, che per definizione includono due principali caratteristiche tali da rendere indispensabile la partecipazione di più specialisti nella gestione del paziente, ovvero la rarità e l'eterogeneità.
Nonostante l'incremento in termini di nuove diagnosi registrato negli ultimi decenni, i NET rimangono infatti un gruppo di malattie rare, con un numero di nuovi casi ogni anno che oscilla tra 1 e 3 ogni 100.000 abitanti, contando insieme tutti i NET, di qualunque organo e in qualunque stadio[4]. Se ci si riferisce alle forme ben differenziate di grado G1 o G2 del tratto gastro-entero-pancreatico che esprimono i recettori della somatostatina, i numeri si riducono sensibilmente. La loro eterogeneità è evidente sia dal punto di vista biologico che clinico: in alcuni casi la malattia si presenta con un andamento indolente, al punto di avere una crescita spontanea irrilevante che viene ottimamente controllata con gli analoghi della somatostatina "freddi", altre volte il comportamento della malattia è aggressivo e sfavorevole fin dalla diagnosi, rendendo difficoltoso l'approccio terapeutico. Nel 30% circa delle forme intestinali, e più raramente nelle primitività pancreatiche, il NET si associa a una sindrome specifica causata dalla attività di sostanze prodotte dal tumore (ne è un esempio la "sindrome da carcinoide" con flushing, diarrea, insufficienza valvolare cardiaca, asma, ipertensione); in altri casi il tumore è del tutto silente, diagnosticato per caso nel corso di accertamenti strumentali che spesso il paziente esegue per tutt'altro motivo.
Sono questi i principali motivi che rendono complessa la gestione di questi pazienti e sono queste le basi su cui nel corso degli anni i centri di riferimento si sono dotati di team multidisciplinari dedicati a questa specifica patologia, in cui compaiono Oncologi, Endocrinologi, Gastroenterologi, Chirurghi, Patologi, Medici Nucleari e Radiologi. Questo modello di gestione è un requisito indispensabile per lo standard

di qualità assistenziale dei pazienti con NET, richiesto per la certificazione da parte della European Neuroendocrine Tumors Society (ENETS), che in Italia ha identificato 8 Centri di Eccellenza[5], e promosso da Itanet, che dal 2010 riunisce i Medici appartenenti alle varie specialità che si occupano della gestione di questa malattia. Aumentare le conoscenze sulle modalità di diagnosi e gestione dei pazienti con NET è una parte fondamentale della missione di Itanet, motivo per cui l'Associazione, da circa 3 anni, sta conducendo un progetto in cui sono coinvolti più di 30 centri italiani per raccogliere i dati sui nuovi casi di NET che vengono diagnosticati nel nostro Paese[6]. Il progetto "Registro Itanet", attivo ormai in modo capillare su scala nazionale, rappresenta uno strumento di collaborazione e condivisione tra i centri, a cui si aggiungerà a breve un altro ambizioso progetto dell'Associazione, l'"ospedale virtuale": attraverso una piattaforma informatica dedicata sarà possibile condividere i singoli casi clinici da discutere con un team multidisciplinare di esperti, per poter meglio orientare il percorso diagnostico e terapeutico del paziente a vantaggio dei centri che non dispongono dell'esperienza clinica o di un team multidisciplinare interno. Questo approccio appare particolarmente interessante proprio quando, come può accadere per la RLT, non c'è disponibilità di specifici trattamenti presso il proprio centro e si rende necessario rivolgersi ad altre strutture.
Il funzionamento dei meccanismi di condivisione dei pazienti all'interno del singolo centro e tra i diversi centri migliorerà la qualità dell'assistenza dedicata ai pazienti NET, renderà più semplice offrire al paziente la terapia ottimale in quello specifico momento della storia della malattia, aumenterà la possibilità dei singoli malati di accedere alle migliori cure e limiterà il divario nei livelli di assistenza imposto dai limiti logistici o geografici. I modelli di assistenza di oggi e del prossimo futuro, rafforzati dall'esperienza vissuta con la pandemia Covid-19, impongono ai medici che si occupano di una patologia complessa come i NET uno sforzo ulteriore, che si traduce nella necessità di confronto e condivisione, armi da impiegare sempre nell'impostazione del percorso terapeutico di questi pazienti, soprattutto quando si hanno a disposizione terapie efficaci come la RLT.

Bibliografia

1. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, Mittra E, Kunz PL, Kulke MH, Jacene H, Bushnell D, O'Dorisio TM, Baum RP, Kulkarni HR, Caplin M, Lebtahi R, Hobday T, Delpassand E, Van Cutsem E, Benson A, Srirajaskanthan R, Pavel M, Mora J, Berlin J, Grande E, Reed N, Seregni E, Öberg K, Lopera Sierra M, Santoro P, Thevenet T, Erion JL, Ruszniewski P, Kwekkeboom D, Krenning E; NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of ^{177}Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2017 Jan 12;376(2):125-135. doi: 10.1056/NEJMoa1607427. PMID: 28076709; PMCID: PMC5895095.

2. Strosberg J et al. Lancet Oncology 2021 (12): 1752-1763.

3. Panzuto F, Maccauro M, Campana D, Faggiano A, Massironi S, Pusceddu S, Spada F, Ferone D, Modica R, Grana CM, Ferolla P, Rinzivillo M, Badalamenti G, Zatelli MC, Gelsomino F, De Carlo E, Bartolomei M, Brizzi MP, Cingarlini S, Versari A, Fanciulli G, Arvat E, Merola E, Cives M, Tafuto S, Baldari S, Falconi M. Impact of the SARS-CoV2 pandemic dissemination on the management of neuroendocrine neoplasia in Italy: a report from the Italian Association for Neuroendocrine Tumors (Itanet). J Endocrinol Invest. 2021 May;44(5):989-994. doi: 10.1007/s40618-020-01393-4. Epub 2020 Aug 16. PMID: 32803662; PMCID: PMC7429140.

4. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, Shih T, Yao JC. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. JAMA Oncol. 2017 Oct 1;3(10):1335-1342. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0589. PMID: 28448665; PMCID: PMC5824320.

5. https://www.enets.org/coe_map.html

6. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04282083?term=itanet&draw=2&rank=1

3. I team multidisciplinari e le reti territoriali: i modelli organizzativi per la gestione ottimale della RLT

*a cura di **Francesca Spada**,*
Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)

I team multidisciplinari in oncologia

Per multidisciplinarietà si intende il contributo coordinato di più discipline per il raggiungimento di un obiettivo che, in ambito medico oncologico, è rappresentato dalla definizione della più appropriata strategia diagnostico-terapeutica per ogni singolo paziente. All'origine di un approccio multidisciplinare ci sono un'esigenza o un quesito la cui soluzione richiede l'integrazione di più punti di vista, competenze, esperienza ed expertise differenti: la multidisciplinarietà rappresenta, quindi, il grande sistema di riferimento della relazione tra varie discipline ed è garanzia di appropriatezza terapeutica e di un maggiore coordinamento dei vari interventi. Infatti, la multidisciplinarietà evita che i vari professionisti incontrino il paziente in successione, frammentando i percorsi diagnostico-terapeutici e allungando i tempi di attesa, ma garantisce anche che essi lavorino e agiscano come una vera e propria équipe, stabilendo insieme il percorso diagnostico-terapeutico più appropriato grazie a una visione complessiva del singolo caso clinico.
Si comprende, quindi, come la multidisciplinarietà non sia il semplice "invio" del paziente da uno specialista a un altro, magari con una visione mono oppure oligo-disciplinare e non condivisa a monte della strategia

terapeutica. La multidisciplinarietà non è la gestione di un caso clinico fino al punto in cui si conoscono e si possono applicare gli standard terapeutici, la multidisciplinarietà non è l'applicazione pedissequa della letteratura scientifica: la multidisciplinarietà è collaborazione, dialogo, confronto, condivisione di expertise, cultura ed esperienza e, soprattutto, apertura ad un nuovo modello di impostazione del percorso terapeutico del paziente per cui ciascuno specialista è chiamato a motivare il proprio punto di vista, a discuterlo e a condividerlo coi colleghi e anche con il paziente stesso, nel primo momento utile della storia clinica del paziente. Nei team multidisciplinari devono essere presenti tutti i professionisti che possono apportare una competenza utile e necessaria a rispondere ai bisogni terapeutici dettati dalla tipologia di neoplasia: accanto quindi all'oncologo per il coordinamento dei percorsi di cura, l'anatomopatologo per la diagnosi, il clinico specifico (come il gastroenterologo esperto di tumori gastrointestinali o l'urologo per il tumore alla prostata) e il chirurgo oncologo possono perciò essere necessarie anche altre figure come l'endocrinologo o il radioterapista e, in caso di disponibilità del trattamento con radiofarmaci, anche professionisti come il medico nucleare, lo specialista di fisica medica e il radiofarmacista.

Se interpretati come un team che condivide e indirizza il percorso di ogni singolo paziente mettendo a comune le proprie competenze, i gruppi multidisciplinari rappresentano un valore aggiunto sia perché le neoplasie spesso sono malattie biologicamente e clinicamente eterogenee, sia perché è ipotizzabile che un team di specialisti tutti dedicati a un contesto clinico specifico, che discutono di un caso clinico simultaneamente e preferibilmente al primo riscontro della neoplasia, costituisca la migliore impostazione diagnostico / terapeutica che si possa offrire ai pazienti, i quali a loro volta sono una presenza fondamentale del team multidisciplinare perché ne sono i protagonisti, con i loro bisogni e desideri di cura.

Il valore aggiunto dei team multidisciplinari si rende ancora più evidente nel caso dei tumori rari, per esempio i tumori neuroendocrini (NET), nei quali è più che mai necessario mettere assieme expertise specifiche che non è sempre immediato reperire ovunque: anche per questo l'obiettivo deve essere centralizzare le competenze ma decentralizzare il metodo, in

modo che il medico che eroga la terapia possa essere vicino al paziente ma allo stesso tempo in continuo dialogo con il team di esperti della specifica neoplasia.

Le reti territoriali in Italia

La competenza e l'esperienza medica oncologica è distribuita in maniera eterogenea sul territorio nazionale italiano, specialmente per quanto concerne le neoplasie rare. Esistono per esempio centri dedicati e Centri di Eccellenza per la gestione diagnostico-terapeutica di specifiche neoplasie, come nel caso dei NET, e strutture ospedaliere, universitarie o di ricerca nelle quali vi sono competenze mono od oligo-specialistiche su varie neoplasie incluse quelle rare come i NET. In proposito è opportuno rilevare che anche le più recenti linee guida AIOM-ItaNET[1] sottolineano l'importanza della condivisione delle scelte terapeutiche e la necessità di inserire il paziente appena possibile entro un percorso integrato e dedicato gestito da un team multidisciplinare. Nell'ambito delle neoplasie rare esiste anche una Rete Tumori Rari, ufficialmente istituita nella Conferenza Stato-Regioni nel 2017.

Pur avendo a disposizione centri di eccellenza per i diversi tumori e Reti territoriali specifiche per le neoplasie rare, il percorso diagnostico/terapeutico del paziente spesso è correlato alla visione del medico che lo segue o alla scelta deliberata del paziente e/o dei suoi famigliari di chiedere ulteriori pareri altrove. In particolare, in Italia il paziente con sospetto diagnostico o diagnosi accertata di qualsiasi neoplasia, comprese quelle rare come i NET, può essere gestito in ambito locale (regionale o nazionale) beneficiando della copertura del Servizio Sanitario Nazionale sia per procedure diagnostiche e di stadiazione specifiche sia per ricevere terapie specifiche, sistemiche o loco-regionali. In ogni caso, la copertura economica del SSN non prevede che il paziente venga gestito necessariamente in strutture specialistiche o dedicate. Infatti a oggi non è stato definito in termini assoluti, soprattutto burocratici, un percorso diagnostico/terapeutico codificato per pazienti con una neoplasia rara,

come i NET. Sul piano clinico, in termini di potenziale beneficio per il paziente, due necessità emergono più di altre, ovvero che si segua un percorso diagnostico/terapeutico multi-specialistico dedicato e integrato e che tale impostazione avvenga il prima possibile nella storia clinica del paziente. La migliore strategia terapeutica è quella che si basa sulla certezza della diagnosi e della caratterizzazione della malattia e del paziente.

Pertanto, l'istituzionalizzazione del percorso del paziente e della composizione dei gruppi multidisciplinari potrà consentire di raggiungere un'ottimale coralità decisionale ed evitare che il paziente si auto-coordini nel suo percorso di cura con le relative ripercussioni emotive, cliniche ed economiche. Un simile approccio negli ultimi anni sembra stia raggiungendo la sensibilità di alcune associazioni scientifiche oncologiche come l'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) e anche la ricerca scientifica. Un percorso diagnostico/terapeutico univoco, condiviso, validato e fattibile sul territorio nazionale italiano sarebbe pertanto auspicabile onde evitare che il paziente con una neoplasia, soprattutto una neoplasia rara, si auto-gestisca nel suo percorso clinico, ma che sia guidato dalla cultura, dalla expertise e dall'esperienza di specialisti dedicati al settore in un percorso riconosciuto e validato a livello nazionale. Questo è vero a maggior ragione quando si procede all'introduzione di un'innovazione terapeutica come la RLT, che non deve essere una scelta resa possibile a seconda del centro dove si rivolge il paziente, ma una strategia condivisa e validata a livello nazionale che sia applicata dove e come è opportuno seguendo un percorso tracciato e trovando il corretto equilibrio fra utilità clinica, accesso alle terapie e disponibilità delle risorse a livello regionale e nazionale.

Perché il suddetto percorso sia possibile è indispensabile che tutto il viaggio del paziente avvenga sotto la guida dei team multidisciplinari; stanti le già ricordate eterogeneità territoriali e la necessità di razionalizzare le risorse, è auspicabile che si possano realizzare per esempio 'ospedali virtuali' che consentano ai medici di attingere anche da remoto alle competenze degli altri colleghi che fanno parte del team multidisciplinare, ovunque essi si trovino. In una visione nazionale e soprattutto per l'applicazione corretta delle innovazioni come la RLT sarebbe perciò opportuno individuare i centri con team multidisciplinari di massima esperienza nel settore, così da garantire ai pazienti di essere gestiti in una struttura del territorio a loro vicina ma allo stesso tempo in grado di seguire un percorso diagnostico/terapeutico condiviso, di qualità e di adeguata appropriatezza.

Bibliografia

1. Linee Guida Neoplasie Neuroendocrine AIOM-ItaNET Edizione 2021

4. Le terapie con radiofarmaci: il contesto operativo a garanzia della sicurezza degli operatori e dei pazienti

a cura di ***Michele Stasi*** *ed* ***Elisa Richetta****,*
Associazione Italiana Fisica Medica e Sanitaria (AIFM)

La radioprotezione per l'utilizzo della RLT

Gli aspetti di sicurezza degli operatori, dei pazienti e della popolazione sono regolati in Italia dal già citato Decreto Legislativo del 31 luglio 2020 n. 101[1] – recepimento della Direttiva 2013/59/EURATOM – che stabilisce le norme fondamentali di protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, indicando dunque i requisiti necessari per effettuare i trattamenti RLT con garanzia di assenza di rischio radioprotezionistico. In particolare viene assicurata la sicurezza in merito agli aspetti ambientali (mediante la degenza protetta, le vasche di raccolta dei reflui radioattivi, la gestione rifiuti, le schermature e il monitoraggio degli ambienti), per gli operatori sanitari (attraverso l'utilizzo dei dispositivi di protezione e il monitoraggio individuale), i pazienti e la popolazione. Molta attenzione è posta alla dimissione del paziente dopo il trattamento radioattivo: misure individuali di esposizione e istruzioni di radioprotezione personalizzate garantiscono il rispetto dei vincoli di dose prescritti dalla normativa vigente e la sicurezza dei *caregiver*, limitando al minimo i rischi (art. 158 commi 9 e 10 e allegato XXV).
Una delle principali novità introdotte dal D.Lgs. 101/20, di impatto fondamentale nella RLT, è l'art. 157 comma 8 e allegato XXV dove si

stabilisce che *"per quel che riguarda la somministrazione a scopo terapeutico di radiofarmaci diversi da I-131, la necessità di ricovero in una degenza protetta ed eventuale raccolta delle deiezioni è valutata dal medico specialista su base individuale, sentiti lo specialista in fisica medica e l'esperto di radioprotezione"*.
Viene quindi superato l'obbligo di ricovero in degenza protetta, che permane solo per i trattamenti con radioiodio: con lo stretto coinvolgimento dello Specialista in Fisica Medica e dell'Esperto di Radioprotezione, il Medico Nucleare potrà dunque gestire la terapia RLT in modo nuovo purché non vengano meno i requisiti di sicurezza sopra illustrati.
Questa novità apre scenari molto importanti per lo sviluppo futuro della RLT: la possibilità di erogare la terapia in regime diverso da quello del ricovero protetto - per esempio di Day Hospital o ambulatoriale, in entrambi i casi sempre in area protetta in modo che sia garantita la sicurezza radioprotezionista - potrà aiutare la gestione nella pratica clinica e quindi assicurare un miglior accesso alla RLT, offrendo una soluzione complementare all'ampliamento del numero di centri. Sarà in ogni caso però imprescindibile garantire anche in queste nuove soluzioni gestionali la sicurezza radioprotezionistica degli operatori e dei pazienti, adeguando quindi i nuovi spazi di terapia della Medicina Nucleare con attrezzature idonee (percorsi dedicati, gestione dei rifiuti liquidi e solidi, monitoraggio della radioattività e della contaminazione).

La dosimetria nella RLT

La RLT agisce come una radioterapia mirata all'interno del tumore: la radiazione beta – come ad esempio quella emessa dal Lutezio (^{177}Lu) – rilascia tutta la sua energia nelle cellule tumorali mentre quella gamma consente la localizzazione diagnostica e la quantificazione del radiofarmaco. Poiché la somministrazione avviene per via endovenosa è naturale che una piccola parte di radioattività sia veicolata non solo nel tumore ma anche in alcuni organi sani coinvolti nel trattamento.
Così come avviene nella radioterapia a fasci esterni, anche in questo tipo di radioterapia con isotopi radioattivi l'esposizione dei volumi tumorali

bersaglio deve quindi essere programmata individualmente, tenendo conto che l'irraggiamento dei volumi non tumorali deve essere il più basso possibile compatibilmente con il fine terapeutico perseguito. In questo modo il trattamento è ottimizzato su base paziente-specifica, così come previsto all'art. 158 comma 3 del D.Lgs. 101/20.
Il Medico Nucleare e lo Specialista in Fisica Medica sono gli attori principali di questo processo di ottimizzazione, rispettivamente per la responsabilità clinica e per il calcolo e la valutazione della dose assorbita. Affinché la terapia sia efficacemente ottimizzata è necessario, dunque, sia stabilire l'esatta quantità di radiofarmaco da somministrare per ciascun paziente, sia verificare l'effettiva dose di radiazione erogata al tumore e agli organi sani dopo ogni ciclo terapeutico. Le informazioni dosimetriche ottenute dopo il primo ciclo saranno fondamentali per pianificare nel modo migliore i trattamenti successivi.
Il calcolo della dose è un processo complesso: per ciascun paziente è necessario acquisire una serie di immagini scintigrafiche e di misure al corpo intero e nel sangue, per valutare l'andamento della bio-distribuzione della radioattività nel tempo. La possibilità di avere a disposizione sistemi di acquisizione di immagini avanzati e software dedicati per la quantificazione e la dosimetria – oggi disponibili e in rapida evoluzione - è un requisito fondamentale e imprescindibile per il Fisico Medico, per garantire una sempre maggiore accuratezza del calcolo.

L'Associazione Italiana di Medicina Nucleare (AIMN) e l'Associazione Italiana di Fisica Medica e Sanitaria (AIFM) hanno illustrato in un documento congiunto[2] del 2019 gli aspetti operativi dell'ottimizzazione nelle diverse terapie con radioisotopi. In particolare, per la RLT applicata ai NET è raccomandato il calcolo della dose al tumore, ai reni e al midollo quali organi sani che potrebbero evidenziare una tossicità. Un adeguamento del numero di cicli di trattamento (attualmente standardizzati a 4) per scongiurare la tossicità renale che potrebbe insorgere per irraggiamento dei reni superiore a 23-28 Gy rappresenta un approccio ottimale e sicuro, soprattutto per i pazienti più critici [3,4,5]. Tuttavia l'esclusione di effetti collaterali non è l'unico aspetto da tener presente nel processo di ottimizzazione: il tumore

deve essere infatti sufficientemente irradiato per poter ottenere il controllo clinico della malattia. Anche in questo caso la dosimetria gioca un ruolo decisivo nella decisione clinica del team multidisciplinare: un livello insufficiente di irradiazione del tumore potrebbe infatti costituire un criterio di esclusione dalla terapia. La correlazione tra dose al bersaglio tumorale ed efficacia terapeutica è infatti tra le più eclatanti ottenute in terapia medico nucleare, come dimostrano recenti studi scientifici[6]. Un analogo approccio dosimetrico personalizzato, efficace nei trattamenti NET, sarà indispensabile e imprescindibile anche per le nuove terapie RLT che stanno comparendo nel panorama terapeutico presente.
Nel 2019 un sondaggio effettuato da AIFM-AIMN[7] ha monitorato, sui 47 centri dotati di degenza protetta, la diffusione dell'ottimizzazione su base dosimetrica. Oltre alla già citata distribuzione non omogenea delle terapie medico-nucleari sul territorio nazionale (nord 4.6 letti/milioni abitanti, centro 4.3 letti/milioni abitanti, sud e isole 2.3 letti/milioni di abitanti), è emerso che per i pazienti con NET la RLT era eseguita nel 42% dei centri di terapia: il 25% effettuava un'ottimizzazione con modulazione del numero di cicli su base dosimetrica, mentre la verifica dell'esposizione con calcolo di dose post terapia era eseguita nel 53% dei centri. Queste percentuali, riferite all'anno precedente l'uscita del D.Lgs 101/20, sono e saranno in ulteriore costante aumento, per adeguarsi alla normativa di radioprotezione che ha reso più pregnante l'ottimizzazione dosimetrica. Pur essendo chiaro il principio della farmacopea sulla posologia autorizzata dall'ente regolatore, i radiofarmaci – essendo appunto "radio"-farmaci e non semplici farmaci – devono anche sottostare a quanto previsto dal D.Lgs. 101/20 rispetto all'obbligo di ottimizzazione e di verifica dosimetrica. Quindi, nella RLT, l'ottimizzazione e la verifica dosimetrica dovrebbero rimanere una componente centrale del percorso terapeutico stesso oltre che per la sicurezza del paziente.

La formazione per l'applicazione della RLT

Per la realizzazione del percorso delineato è fondamentale la presenza di un team multidisciplinare con personale altamente specializzato: per questo

è necessario che le scuole di specializzazione in fisica medica abbiano corsi dedicati e specifici sugli aspetti di radioprotezione, dosimetria e ottimizzazione della RLT, ma anche pari opportunità ed equiparazione a quelle mediche. L'art. 162 del D.Lgs. 101/20, inoltre, prevede un aggiornamento continuo di tutti gli specialisti e operatori sulle tematiche radioprotezionistiche all'interno del sistema ECM. Le società scientifiche devono garantire percorsi di aggiornamento scientifico e professionale e la stesura di linee guida dedicate, ai sensi del D.Lgs. 24/17, per mantenere standard elevati di qualità e sicurezza dei trattamenti RLT. Per lo sviluppo della RLT e la sua pratica in sicurezza, infine, è imprescindibile la formazione radioprotezionistica non solo per il personale elencato nel D.Lgs. 101/20 (medici specialisti, fisici medici, tecnici sanitari di radioterapia medica) ma per tutto il personale coinvolto nella gestione del paziente e in questo contesto il ruolo di esperti quali gli specialisti in fisica medica è fondamentale.
Solo una conoscenza teorica e pratica approfondita e condivisa di tutti gli aspetti coinvolti nella RLT (clinica, fisica, radioprotezionistica, radiobiologica, epidemiologica) consentiranno infatti di garantire una gestione efficace e sicura di questo tipo di terapia.

La situazione attuale della terapia RLT secondo standard di sicurezza radioprotezionistica e di ottimizzazione terapeutica fotografa una realtà variegata e complessa. Sarà indispensabile nel prossimo futuro compiere un concreto sforzo di miglioramento sotto molti aspetti: adeguamento e ampliamento delle strutture di Medicina Nucleare e di Fisica Sanitaria, potenziamento delle risorse tecnologiche e di personale sanitario, aggiornamento del tariffario nazionale e regionale per ottenere rimborsi - attualmente assenti - sulla dosimetria. Solo perseguendo con tenacia e determinazione questi obiettivi, fondamentali per gestire il paziente riducendo al minimo i rischi clinici e protezionistici, ci troveremo pronti a rispondere in modo adeguato ed efficace ai bisogni di trattamento di un numero crescente di pazienti che vedono nella RLT la loro unica speranza di cura.

Bibliografia

[1] DECRETO LEGISLATIVO 31 luglio 2020, n. 101. Attuazione della direttiva 2013/59/Euratom, "Attuazione della direttiva 2013/59/Euratom, che stabilisce norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, e che abroga le direttive 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom e 2003/122/Euratom e riordino della normativa di settore in attuazione dell'articolo 20, comma 1, lettera a), della legge 4 ottobre 2019, n. 117. (20G00121) (GU Serie Generale n.201 del 12-08-2020 - Suppl. Ordinario n. 29)

[2] Chiesa C, Pacilio M, Strigari L, Bagni O, Maccauro M, Scopinaro F, Stasi M, Schillaci O. DOCUMENTO DI CONSENSUS INTERSOCIETARIO - TERAPIA MEDICO NUCLEARE: OTTIMIZZAZIONE SU BASE DOSIMETRICA AI SENSI DELLA DIRETTIVA EURATOM UE 2013/59 https://www.fisicamedica.it/wp-content/uploads/Documenti/AIFM/Documenti Intersocietari/DOCUMENTO INTERSOCIETARIO AIFM-AIMN Finale.pdf

[3] Sundlov A, Sjogreen-Gleisner K, Svensson J, Ljungberg M, Olsson T, Bernhardt P, Tennvall J Individualised ^{177}Lu-DOTA-TATE treatment of neuroendocrine tumours based on kidney dosimetry. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017 Aug; 44(9): 1480-1489

[4] Roman et al., "Prospective observational study of ^{177}Lu-DOTA-octreotate therapy in 200 patients with advanced metastasized neuroendocrine tumors (NETs): feasibility and impact of a dosimetry-guided study protocol on outcome and toxicity", Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018 Jun; 45(6): 970-988

[5] Sandstrom M, "Individualized dosimetry of kidney and bone marrow in patients undergoing ^{177}Lu-DOTA-octreotate treatment. J Nucl Med: Off Publ, Soc Nucl Med. 2013; 54(1): 33–41

[6] Ilan E, Sandstrom M, Wassberg C, et al. Dose Response of Pancreatic Neuroendocrine Tumors Treated with Peptide Receptor Radionuclide Therapy Using ^{177}Lu-DOTA-TATE. J Nucl Med. 2015; 56: 177-182

[7] Commissione congiunta AIFM-AIMN Survey sulla Dosimetria in Medicina Nucleare(2019) https://www.fisicamedica.it/wpcontent/uploads/Documenti/AIFM/Survey_Dosimetria_MN_18mar2021.pdf

5. La gestione tecnico-normativa dei radiofarmaci: l'adeguamento dei processi per tener conto delle specificità dei radiofarmaci

a cura di ***Monica Santimaria****,*
Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO)

Il percorso del radiofarmaco, dalla produzione alla somministrazione

A causa della loro duplice natura, da un lato sostanza radioattiva e dall'altro medicinale, l'impiego dei radiofarmaci è complicato, rispetto a quello dei farmaci convenzionali, sia da problemi di natura logistico-organizzativa che dall'articolata normativa a cui devono rispondere, farmaceutica e radioprotezionistica insieme.
La presenza del radionuclide rende i radiofarmaci "sostanze instabili", il cui utilizzo è limitato dall'emivita della componente radioattiva: se il radiofarmaco non viene utilizzato in tempi compatibili con il suo decadimento diventa inefficace e non produce alcun beneficio ai pazienti. Il "fattore tempo" rappresenta quindi il tassello fondamentale nella complessiva gestione in ambito ospedaliero di questi medicinali e assume una rilevanza assoluta in tutte le attività connesse: deve essere "adeguato" alle esigenze diagnostico-terapeutiche dei pazienti e "idoneo" in relazione agli aspetti di radioprotezione.
Il percorso che va dalla prescrizione alla somministrazione è un processo articolato che necessita che la preparazione del radiofarmaco avvenga immediatamente prima della somministrazione al paziente o comunque entro un intervallo di tempo compatibile con l'emivita fisica del radionuclide che lo costituisce, da pochi minuti a qualche giorno. Per i radiofarmaci non sono cioè previste le normali scorte e l'immagazzinamento propri dei medicinali non radioattivi con logistica e quindi la disponibilità delle fonti di approvvigionamento riveste un ruolo cruciale per l'accesso ai trattamenti con questi medicinali, sia in termini economici sia per la gestione della radioattività. Fatta eccezione per i kit radiofarmaceutici e le materie prime non radioattive, gli approvvigionamenti sono definiti da ordini programmati quotidianamente sulla base dei parametri dei pazienti, della tipologia di trattamento diagnostico o terapeutico prescritto, della data e ora prevista di somministrazione, delle tecnologie di imaging; per la diagnostica a tomografia a emissione di positroni (PET), dove i radionuclidi hanno emivite comprese fra qualche minuto e poche ore, il ciclo ordine/produzione/fornitura/somministrazione deve essere necessariamente pianificato in modo che le quantità di radiofarmaco siano commisurate al carico di lavoro giornaliero e consegnate in tempi stabiliti presso i siti di utilizzo. È inoltre importante sottolineare che nonostante la disponibilità commerciale di numerosi prodotti per diagnosi e terapia disponibili nella formulazione finale e quindi "pronti per l'uso", la preparazione in ambiente ospedaliero di radiofarmaci rappresenta una realtà necessaria e di complessità variabile, spaziando dalle manipolazioni di prodotti autorizzati e pronti per l'impiego da cui devono essere prelevate le dosi per i pazienti, alle preparazioni semplici (come quelle a partire da generatori e kit con A.I.C.) fino alle preparazioni estemporanee con radiodichimica e modalità di preparazione più complicate (come sintesi e marcatura dei radiofarmaci per la PET, marcatura di materiale biologico, marcature a scopo terapeutico).
Per molti anni dopo il D.Lgs 178/91[(1)], con il quale i radiofarmaci sono stati inclusi fra i medicinali, la preparazione e l'utilizzo di questi prodotti presso i centri di utilizzazione ha continuato a non essere sentita come un problema normativo di particolare rilievo: le preparazioni radiofarmaceutiche venivano allestite e dispensate in dosi unitarie dai medici nucleari o da persone da essi delegate, in particolare i tecnici sanitari di radiologia medica[(2)]. La complessità crescente delle attività connesse alla preparazione di questi peculiari medicinali, in particolare in ambito PET, e la necessità di attribuire a figure qualificate le responsabilità delle attività e dei processi, ha favorito

l'accesso alla disciplina a nuove figure professionali dotate di un differente profilo di specializzazione rispetto a quello presente tradizionalmente nei reparti di Medicina Nucleare, fra cui chimici, biologi, farmacisti, laureati in chimica e tecnologie farmaceutiche. In questo contesto le Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare[3], emanate per regolamentare la produzione dei radiofarmaci in ambito ospedaliero, hanno giocato un ruolo fondamentale. Tali norme richiedono la presenza di personale qualificato in diversi ambiti e rendono necessari contributi multidisciplinari e competenze di tecnologia farmaceutica, chimica, microbiologia e tecniche asettiche, farmacologia e farmacovigilanza. Senza contare che il costante aggiornamento della regolamentazione europea e nazionale, l'introduzione di radiofarmaci innovativi, la maggiore attenzione alla farmacoutilizzazione, al controllo e razionalizzazione della spesa sanitaria e farmaceutica, hanno reso gli aspetti regolatori sempre più determinanti sia per le attività di preparazione che nella normale pratica clinica.

Il (radio)farmacista ha trovato quindi una sempre più estesa collocazione proprio in virtù delle sue competenze specifiche tecnico-scientifiche e regolatorie: nei reparti di Medicina Nucleare può fornire supporto nella gestione del Sistema di Assicurazione di Qualità definito dalle Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare, si occupa degli approvvigionamenti di radiofarmaci e materie prime, di produzione e controllo di qualità, di scelta delle strumentazioni/attrezzature, di definizione dei lay-out e dei locali necessari alle attività di preparazione e controllo di qualità in conformità alle diverse normative applicabili, delle valutazioni regolatorie in relazione agli utilizzi clinici, di appropriatezza delle prescrizioni, di sperimentazioni cliniche con radiofarmaci, di farmacovigilanza e interazioni. Se le conoscenze in materia di radioattività sono imprescindibili, lo è altrettanto una adeguata specializzazione che assicuri competenze e strumenti adeguati alla qualità delle preparazioni, alla standardizzazione di metodi e operatività, alla protezione e sicurezza del paziente circa gli usi clinici.

A questo si aggiunga che nonostante molte procedure di preparazione e allestimento siano state semplificate grazie a radiofarmaci disponibili come prodotti autorizzati, la complessità regolatoria è aumentata ed è sempre più

centrale, data la rapida evoluzione della materia: per questo il radiofarmacista è oggi una figura professionale in grado di sviluppare con il Medico Nucleare l'approccio più corretto da un punto di vista clinico (nelle valutazioni di biodistribuzione, analisi farmacocinetica/farmacodinamica sull'efficacia dei trattamenti, interazioni con altri farmaci), ma anche amministrativo e di responsabilità: non a caso le gare regionali bandite per i radiofarmaci vedono da qualche anno un sempre maggior coinvolgimento dei farmacisti all'interno delle commissioni.

Per consentire che il farmacista possa svolgere appieno il suo ruolo di professionista con responsabilità chiave per la qualità e la sicurezza dei radiofarmaci, deve essere prevista tuttavia un'adeguata formazione[4]. Pur essendo la radiofarmacia materia di insegnamento nelle Scuole di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, la crescita significativa e l'innovazione tecnologica negli usi medici delle radiazioni ionizzanti richiedono l'attuazione di programmi di formazione maggiormente orientati alla specificità dell'argomento e ai nuovi livelli di novità tecnico-scientifica-regolatoria. Il Farmacista ospedaliero svolge una professione molto eterogenea e la radiofarmacia rappresenta sicuramente uno degli ambiti in cui la necessità di specializzazione del personale è più evidente. Fornire a questi professionisti tutte le necessarie conoscenze sulle modalità operative e gestionali di questo particolare gruppo di farmaci, compresi gli aspetti legati ai processi chimici, le procedure analitiche, i fondamenti della fisica dei radionuclidi e le normative sulla radioprotezione, consentirà loro di affiancare il medico nelle scelte tecniche e cliniche in modo adeguato alla complessità della materia nonché di partecipare a pieno titolo nei gruppi multidisciplinari.

Sarà altresì necessario favorire un'offerta formativa di tipo pratico, consentendo agli specializzandi interessati alla materia di frequentare le strutture in cui queste collaborazioni interdisciplinari sono già una realtà, anche attraverso l'attivazione di convenzioni fra Università ed Aziende Ospedaliere e con investimenti finalizzati a rendere questi percorsi accessibili senza che gli studenti debbano affrontare investimenti personali.

L'importanza del team multidisciplinare

L'uso clinico sicuro dei radiofarmaci richiede l'intervento di un team altamente specializzato con ruoli chiaramente definiti per la preparazione di questi medicinali, la sicurezza delle radiazioni, il trattamento e il follow-up dei pazienti: sarà sempre più necessaria una interazione tra figure professionali, che nel rispetto delle qualifiche e competenze siano in grado di sviluppare l'approccio più corretto per il paziente all'impiego dei radiofarmaci. L'inserimento del radiofarmacista in gruppi di discussione collegiale dei casi clinici, istituiti e riconosciuti da parte del SSN, potrà favorire un approccio più adeguato all'impiego dei radiofarmaci e l'accesso all'offerta diagnostica e ai trattamenti innovativi, anche per evitare che farmaci clinicamente promettenti non trovino la corretta collocazione clinica a causa della logistica complicata, della mancanza di formazione dei professionisti, dei problemi di rimborso e dell'atteggiamento pregiudiziale nei confronti della radioattività sia dei pazienti che degli operatori sanitari, che ancora oggi tendono a preferire le terapie con farmaci non radioattivi. Il futuro della diagnostica e terapia con radiofarmaci, e della teragnostica in particolare, dipende dalla formazione di una generazione di professionisti in grado di parlare più lingue scientifiche: dalla chimica e radiochimica, dalla ricerca preclinica e traslazionale alla ricerca clinica, compresi i percorsi normativi per l'applicazione di farmaci sperimentali e non[6]. I team multidisciplinari inoltre sono necessari anche per affrontare il complesso percorso delle sperimentazioni con radiofarmaci.
Per riuscire a colmare la mancanza dei professionisti necessari, fra cui i radiofarmacisti, si potrebbero avviare strategie di cooperazione tra aziende, costituendo una rete di competenze e specialisti che possono lavorare in modo "itinerante" a diversi livelli (interaziendale, regionale).

Favorire lo sviluppo della RLT

L'inclusione dei radiofarmaci fra i prodotti medicinali e la definizione di norme *ad hoc*, il concetto di personalizzazione della terapia e i risultati di molte ricerche di oncologia molecolare stanno producendo un cambio di

paradigma nei confronti degli approcci e delle strategie terapeutiche più adeguate. Nella classificazione in base al fenotipo molecolare dei tumori, la medicina nucleare trova la sua perfetta collocazione, potendo contribuire alla loro identificazione mediante studi di imaging e con l'utilizzo di radiofarmaci in grado di selezionare i pazienti in base al loro profilo genetico [5]. La RLT ha le potenzialità per giocare un ruolo decisivo nella lotta contro i tumori e rappresenta un'opportunità terapeutica importante per un crescente numero di patologie, ma la velocità con cui vengono studiate e sviluppate le nuove alternative diagnostiche e terapeutiche è frenata da procedure di approvazione lunghe e complesse che ritardano l'accesso ai nuovi trattamenti.
A livello europeo, le procedure attraverso le quali i radiofarmaci possono ottenere un'A.I.C. non sono specifiche del prodotto e le domande devono essere presentate secondo una delle procedure previste dalla normativa: nazionale, di mutuo riconoscimento, decentrata o, nei casi previsti, centralizzata (obbligatoria per i medicinali orfani). Il periodo che intercorre fra la presentazione della domanda di A.I.C. e le determinazioni sulla stessa da parte dell'Autorità competente varia dai 210 giorni delle procedure centralizzata e nazionale, ai 120 per la decentrata e ai 90 giorni per la procedura di Mutuo riconoscimento, con tempistiche che possono subire delle dilatazioni a causa di approfondimenti richiesti in fase di valutazione della documentazione da parte delle autorità regolatorie (*clock-stop*).
Le più recenti registrazioni di radiofarmaci, in particolare quelli ad uso terapeutico, hanno potuto usufruire della procedura centralizzata attraverso la quale viene rilasciata dalla Commissione Europea un'autorizzazione valida in tutti gli Stati membri. L'Autorizzazione EMA non implica però l'immediata disponibilità del medicinale in tutti i Paesi dell'Unione Europea, che è legata all'iter Paese-specifico di recepimento della decisione, prezzo e accesso alla rimborsabilità del medicinale, gestito in Italia da AIFA. Nonostante i recenti orientamenti legislativi siano indirizzati a ridurre le tempistiche per garantire la tempestiva disponibilità dei farmaci per i pazienti, fra il deposito del dossier di autorizzazione e valutazione presso l'EMA e l'effettiva disponibilità di una nuova terapia nella Regione italiana che per prima rende disponibile il medicinale trascorrono circa due anni: il processo può penalizzare fortemente i malati, specialmente nel caso di farmaci innovativi[6].

In Italia sono stati compiuti numerosi sforzi legislativi per garantire la disponibilità di questi farmaci in tempi brevi. Misure specifiche, quali il Decreto Legge 158/20124 - successivamente integrato e modificato dalla Legge 189/2012 ("Legge Balduzzi"), la Legge 648/1996, la Legge 79/2014, il Fondo AIFA 5%, la Legge 94/1998, il Decreto Ministeriale 7 settembre 2017 ("uso compassionevole") - costituiscono gli strumenti regolatori a cui ricorrere nei casi regolamentati, per favorire la disponibilità di farmaci per i quali non sia stato ancora stabilito il rimborso a carico del SSN, anche se i carichi amministrativi e regolatori non sempre ne favoriscono la fruizione.
La velocità dell'innovazione, in particolare nel campo della teragnostica, impone un ripensamento degli strumenti regolatori disponibili per cogliere le problematiche e le differenze dei radiofarmaci rispetto ai medicinali convenzionali, facilitandone lo sviluppo a beneficio del paziente.
Le linee guida specifiche per i radiofarmaci per orientare nella documentazione da presentare sia nell'ambito di richieste di AIC o sperimentazioni sono poche; tante sono invece le difformità dei comportamenti fra Paesi e continenti: sarebbe auspicabile una collaborazione fra le parti che portasse ad una maggiore chiarezza, armonizzazione e 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 terapie 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[7].
Parallelamente, dovrebbero essere facilitati studi prospettici su larga scala e studi clinici focalizzati su applicazioni ben definite, svolti in condizioni controllate e statisticamente robuste, la cui mancanza pesa molto sul reale progresso dell'intero settore radiofarmaceutico nonostante lo sviluppo di nuove molecole e radionuclidi potenzialmente adatti per le applicazioni teragnostiche. L'insufficienza di dati robusti e fruibili da un punto di vista regolatorio costituisce uno dei principali problemi anche al riconoscimento da parte di AIFA di usi clinici consolidati per radiofarmaci autorizzati da tempo e per i quali è necessario ricorrere ad un uso off-label sistematico e diffuso. Numerose sono le problematiche che andrebbero discusse con l'obiettivo di esplorare e mettere in atto percorsi autorizzativi "semplificati" per i radiofarmaci, in particolare per gli studi clinici no-profit anche attraverso un'adeguata ridefinizione delle norme sulla produzione dei radiofarmaci in ambito ospedaliero, così da consentirne la disponibilità per i pazienti sulla base di risultati scientifici di efficacia e sicurezza derivanti da studi clinici ben progettati[7].

Da tempo le Società Scientifiche di settore e le Aziende di radiofarmaci chiedono alle autorità regolatorie una revisione delle procedure di valutazione pre-clinica e clinica propedeutiche alla loro approvazione e distribuzione sul mercato, proprio in considerazione delle peculiarità di questi prodotti come il fatto a) che le quantità somministrate sono nell'ordine dei nano/picogrammi e quindi assai lontane dai mg/g dei farmaci convenzionali, b) il meccanismo d'azione è di tipo funzionale-metabolico e non farmacologico in quanto l'attività del medicinale è correlata alla radiazione emessa (unità di misura: mCi, MBq) e c) i radiofarmaci sono somministrati solo una volta o poche volte nel corso della vita di un paziente.
Molte aspettative sono riposte nel nuovo Regolamento Europeo sulle Sperimentazioni Cliniche (n. 536/2014), implementato a gennaio 2022 e che, esentando i radiofarmaci sperimentali a uso diagnostico (ma non i terapeutici) dalla necessità per i produttori di possedere un'autorizzazione alla produzione e dall'applicazione delle Norme di Buona Fabbricazione applicate all'industria, recepisce le difficoltà legate a questa tipologia di prodotti e soprattutto la rapidità con cui nuovi radionuclidi e altrettanti nuovi radiofarmaci si affacciano alla clinica, in particolare nel campo della teragnostica. Il nuovo Regolamento dovrebbe facilitare la realizzazione di studi con radiofarmaci diagnostici in cooperazione fra gli ospedali e le Aziende farmaceutiche, favorendo la produzione di dati utilizzabili anche a fini registrativi.
Ulteriore impulso al settore è assicurato dal piano d'azione SAMIRA, l'agenda strategica per le applicazioni mediche delle radiazioni ionizzanti: lanciato nel febbraio 2021 dalla Commissione europea per contribuire ad accelerare lo sviluppo e l'introduzione di nuovi radioisotopi, il piano prevede un pacchetto di azioni per migliorare il coordinamento dell'UE nell'utilizzo delle tecnologie radiologiche e nucleari per la cura del cancro e di altre malattie.

Raccomandazioni

In un recente articolo su The Lancet Oncology[7], citato più volte in questo capitolo, viene presentata un'analisi delle principali sfide strategiche, tecniche ed economiche che si pongono per rendere la RLT un'opzione accessibile e soprattutto efficace. Per ciascun aspetto vengono suggerite raccomandazioni riassunte nella tabella di seguito e largamente condivisibili.

Lo sviluppo della radioteragnostica nella pratica clinica: le sfide principali e le possibili soluzioni

Sfide tecniche e organizzative	
Assenza di un team multidisciplinare	Creare team multidisciplinari di patologia
Carenza di personale	Rivedere i programmi di formazione; implementare il ricorso agli strumenti di e-learning
Limitata disponibilità di radioisotopi	Aumento attraverso accordi commerciali con i fornitori
Disponibilità globale irregolare	Aumento attraverso accordi commerciali con i fornitori
Sfide normative	-
Sfide economiche	
Alti costi di sviluppo	-
Rimborso per patologia	-
Accesso insufficiente ai finanziamenti con un budget ridotto per la ricerca	-
Tecnologie concorrenti	Studi prospettici comparativi multicentrici
Differenze a livello globale	Analisi costi-benefici nei Paesi a basso e medio reddito
Sfide biomediche	
Pochi farmaci disponibili	Esplorare nuovi nuclidi da utilizzare come specifici ligandi e su indicazioni mirate
Assenza di studi prospettici su larga scala	Investigare la marcatura di ligandi con nuovi radionuclidi e nuove indicazioni
Trattamenti combinati in gran parte ancora da esaminare	Studi clinici prospettici (basati su evidenze precliniche)

L'approccio innovativo della RLT potrà rappresentare una reale opportunità solo se gli sforzi degli operatori e delle istituzioni convergeranno per adeguare le infrastrutture degli ospedali affinché possano erogare questi trattamenti, promuovere e rendere disponibili percorsi formativi approfonditi e adeguati alle figure coinvolte e da coinvolgere, creare e istituzionalizzare gruppi multidisciplinari dedicati alla valutazione di eleggibilità dei pazienti ai requisiti previsti per l'uso innovativo o meno, favorire studi clinici anche multicentrici a sostegno di nuove indicazioni, collaborare con gli enti regolatori per definire requisiti regolatori adeguati alle peculiarità di questi medicinali.

La sfida reale è riuscire a coniugare i successi dell'innovazione con la sostenibilità economica e con la finalità di garantire ai pazienti alternative terapeutiche in grado di offrire un vantaggio significativo. La figura del radiofarmacista può esercitare un ruolo importante come professionista ed esperto del medicinale nel perseguimento di questi obiettivi.

Bibliografia

1. DECRETO LEGISLATIVO 29 maggio 1991, n. 178. Recepimento delle direttive della Comunità economica europea in materia di specialità medicinali. GU Serie Generale n.139 del 15-06-1991.

2. Guido Galli, Massimo Salvatori. Le NBP per la Medicina Nucleare (NBP-MN). Commento generale alla nuova normativa nell'ambito del panorama legislativo che riguarda la Medicina Nucleare. NOTIZIARIO DI MEDICINA NUCLEARE ED IMAGING MOLECOLARE Anno II, n. 3 - Giugno 2006 - Supplemento Speciale.

3. NBPRMN, I supplemento alla XI edizione della Farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana. GU Serie Generale n.168 del 21-07-2005.

4. COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT on a Strategic Agenda for Medical Ionising Radiation Applications (SAMIRA) Brussels. EUROPEAN COMMISSION 5.2.2021 SWD(2021) 14 final. https://ec.europa.eu/energy/sites/default/files/swd_strategic_agenda_for_medical_ionising_radiation_applications_samira.pdf.

5. Piero Salvadori. La Radiofarmacia per Teranostica: normativa attuale e futura. Notiziario AIMN 02/2018 pag. 40-43.

6. Consiglio Direttivo nazionale AIOM (mandato 2017-2019). Early access in Italia. Le regole che definiscono l'accesso anticipato ai farmaci anticancro. Ottobre 2019

7. Ken Herrmann, Markus Schwaiger, Jason S Lewis, Stephen B Solomon, Barbara J McNeil, Michael Baumann, Sanjiv S Gambhir, Hedvig Hricak, Ralph Weissleder. Radiotheranostics: a roadmap for future development. Lancet Oncol. 2020 March; 21(3): e146–e156. doi:10.1016/S1470-2045(19)30821-6.

6. Le prospettive future di applicazione dei radiofarmaci: come preparare il sistema a fruire delle potenzialità dell'innovazione

a cura di ***Sergio Bracarda*** *e* ***Grazia Sirgiovanni****,*
Società Italiana Urologia Oncologica (SIUrO)

La RLT nel carcinoma prostatico

La terapia con radioligandi (RLT) è un approccio terapeutico innovativo che ha le potenzialità di ampliare considerevolmente il ventaglio terapeutico di una quantità crescente di patologie oncologiche, rispondendo alla necessità di ottenere nuove opzioni nel contesto in continua evoluzione delle terapie oncologiche di nuova generazione.
L'attuale esperienza clinica di utilizzo della RLT deriva dalla sua applicazione nel trattamento dei tumori neuroendocrini (NET), neoplasie a bassa incidenza che si presentano nella maggior parte dei casi in fase metastatica, spesso localizzati nel tratto gastro-entero-pancreatico (GEP-NET), e che richiedono spesso un percorso diagnostico-terapeutico piuttosto complesso. Partendo dall'esperienza dei NET numerosi studi internazionali, molti dei quali ancora in corso, hanno valutato il potenziale della RLT in fase diagnostica e terapeutica in diversi tumori solidi e non, come il tumore della mammella e del pancreas, il melanoma, il carcinoma polmonare ma anche in patologie ematologiche come il linfoma e il mieloma multiplo. L'impatto clinico di questi nuovi trattamenti in un numero sempre maggiore di neoplasie è da valutare anche alla luce delle nuove sfide organizzative che coinvolgeranno sempre più figure professionali e specialistiche: in particolare sarà indispensabile prevedere una riorganizzazione dei luoghi di cura, che sia in grado di garantire l'erogazione della RLT in modo efficace e sicuro.
L'attenzione dei clinici è focalizzata sull'approccio teragnostico, che combina diagnosi e terapia, in modo da renderne effettivo un prossimo utilizzo in una platea di utenti molto più ampia di quella attuale e nello specifico in pazienti con la patologia a più alta incidenza nella popolazione maschile, il tumore prostatico. L'offerta terapeutica contro il tumore della prostata avanzato resistente alla castrazione (mCRPC), una malattia sfuggita al controllo della terapia di deprivazione androgenica e trattata perciò con farmaci chemioterapici o ormonali di nuova generazione, si è arricchita negli ultimi anni di trattamenti che hanno dimostrato efficacia in termini di controllo di malattia e un vantaggio in sopravvivenza; tuttavia restano necessarie e di prioritaria importanza nuove terapie in grado di migliorare la prognosi, in una patologia in cui modifiche nell'androgeno-resistenza giocano un ruolo fondamentale.
Negli ultimi anni molti studi hanno valutato nuove terapie del mCRPC, fra cui nuovi trattamenti sistemici in grado di controllare la malattia con particolare attenzione all'utilizzo di terapie di combinazione che associassero i trattamenti standard, ormai in uso da molti anni, a farmaci di recente utilizzo come gli inibitori di PD-L1 e PD-1, gli inibitori di PARP e della via di segnale PI3K/Akt/mTOR. A fronte dei risultati derivanti dallo studio di alcune nuove opzioni terapeutiche, che hanno dimostrato una significativa efficacia, rimane ancora insoddisfatta l'esigenza clinica di offrire trattamenti che risultino efficaci e con un profilo di tollerabilità accettabile per questa categoria di pazienti, spesso fragili per età e per i numerosi trattamenti ricevuti.
In questo contesto i risultati ottenuti dallo studio VISION sulla RLT, recentemente aggiornati da nuovi dati di tollerabilità e qualità di vita al recente congresso ESMO 2021, potranno rappresentare nell'immediato futuro un elemento cruciale nella scelta terapeutica.

Lo studio Vision

Lo studio VISION[1] è uno studio di fase III prospettico, randomizzato e in aperto, per stabilire l'efficacia e la sicurezza di ^{177}Lu-PSMA-617 (7,4 GBq somministrati per infusione endovenosa ogni 6 settimane per un massimo di 6 cicli) in 831 pazienti affetti da mCRPC. Nel braccio di controllo è stato somministrato il miglior standard di cura scelto dallo sperimentatore, nel braccio sperimentale di trattamento a questo si è associato ^{177}Lu-PSMA-617. I pazienti con mCRPC positivo alla scansione PET per l'antigene di membrana specifico della prostata (PSMA) e in progressione dopo una precedente terapia con taxani e antiandrogeni di seconda generazione sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 a favore del braccio sperimentale. Gli endpoint primari alternativi erano la sopravvivenza libera da progressione verificata radiograficamente (rPFS) e la sopravvivenza globale (OS). Tra le terapie standard permesse dal protocollo non erano inclusi trattamenti con chemioterapia, immunoterapia o altri farmaci sperimentali.
Rispetto al miglior standard di cura da solo, gli uomini trattati con ^{177}Lu-PSMA-617 in aggiunta al miglior standard di cura hanno ottenuto una riduzione del 38% del rischio di morte, con un beneficio medio di sopravvivenza globale di 4 mesi, e una diminuzione del 60% del rischio di progressione della malattia rilevata radiograficamente o di morte, con un beneficio medio di sopravvivenza libera da progressione di malattia di 5 mesi. Miglioramenti significativi sono stati raggiunti in tutti gli endpoint secondari, inclusi il tempo al primo evento scheletrico sintomatico, il tasso di risposta globale e il tasso di controllo di malattia. La bassa incidenza di eventi avversi, perlopiù effetti collaterali di modesta rilevanza clinica, rappresenta uno dei punti di forza di questo innovativo approccio terapeutico se confrontata con le note tossicità legate al trattamento con chemioterapia standard ed è in grado di orientare la scelta terapeutica anche in pazienti con significative comorbidità. Inoltre, anche se l'incidenza complessiva di eventi avversi severi (grado 3 o superiore) è risultata maggiore nel braccio sperimentale (52.7% vs 38.0%), l'analisi di qualità di vita ha documentato un beneficio a favore del trattamento sperimentale in termini di tempo al deterioramento della qualità di vita e di controllo del dolore.

I risultati ottenuti nel setting metastatico in pazienti pesantemente pretrattati come quelli dello studio VISION rendono legittimo attendersi l'utilizzo del ^{177}Lu-PSMA-617 in una fase più precoce di malattia. Proprio per testare questa possibilità sono in fase di avvio due ulteriori studi nelle prime linee di trattamento del mCRPC: lo studio PSMAfore, in cui si valuterà la potenziale utilità clinica di ^{177}Lu-PSMA-617 nel setting pre-chemioterapia nel mCRPC, e lo studio PSMAddition, in cui il medicinale sarà testato in pazienti con tumore della prostata metastatico ancora sensibile agli ormoni (mHSCP). L'analisi dei dati dello studio VISION fa risaltare un uso relativamente limitato di trattamenti post-protocollo, sottolineando un utilizzo del trattamento sperimentale in fase avanzata di malattia e in assenza di valide opzioni di terapia, elemento che giustifica un suo posizionamento in una fase più precoce della malattia. D'altra parte, l'unicità del meccanismo di azione del ^{177}Lu-PSMA-617 a fronte delle altre opzioni terapeutiche in questo spazio di malattia, tra loro maggiormente candidate a una cross-resistenza, suggerisce l'opportunità di considerare terapie di combinazione da valutare nell'ambito di ulteriori futuri studi clinici o un loro utilizzo sequenziale, in modo da distanziare sempre più le terapie di natura ormonale e i due tipi di chemioterapia standard (docetaxel e cabazitaxel) a oggi disponibili.

Il futuro della RLT nel carcinoma prostatico

L'ampliamento della platea dei potenziali pazienti da trattare con RLT, in conseguenza dei risultati dello studio VISION richiederà un'opportuna pianificazione di risorse in modo che la capacità ricettiva dei reparti di Medicina Nucleare non debba essere un fattore limitante l'accesso alla RLT. La somministrazione in regime di Day Hospital potrà essere considerata una valida opportunità per una gestione meno onerosa, in termini di tempi di trattamento e spazi disponibili, per garantire un accesso più ampio alla RLT, fatto salvo l'ovvio vincolo di radioprotezione per pazienti e operatori sanitari. Altro punto da affrontare è quello dell'eterogenea distribuzione dei reparti di Medicina Nucleare in Italia, con un gradiente

di concentrazione da Nord a Sud per quanto riguarda i Centri autorizzati o autorizzabili all'erogazione e con dotazioni adeguate alla RLT (ambienti protetti per la somministrazione al paziente, vasche per il contenimento dei reflui e procedure differenziate per la gestione dei diversi radioisotopi), sia da un punto di vista diagnostico che terapeutico.

Al fine di perseguire l'equità e la sicurezza di accesso alle cure con RLT, senza trascurare una sua attenta programmazione economica, è perciò ipotizzabile un potenziamento dei centri di Medicina Nucleare, affinché possano disporre di sufficiente personale e adeguati spazi di somministrazione, e una gestione dei trattamenti che assorba meno risorse possibili. Il ricorso all'erogazione in regime di Day Hospital potrebbe rappresentare una risposta adeguata a tali esigenze ed è un'opzione da ritenersi percorribile e sicura: la somministrazione in regime di Day Hospital e non di ricovero ospedaliero di radiofarmaci contenenti Lutezio (^{177}Lu) è già in uso in altri Paesi europei, come Spagna e Regno Unito, oltre che negli Stati Uniti. Una facile accessibilità ai trattamenti con RLT sarà di estrema importanza nel momento in cui questa opzione terapeutica si affiancherà agli altri trattamenti già disponibili in una patologia come il tumore prostatico che, al pari del carcinoma della mammella, ha un'elevata incidenza, numerose opzioni terapeutiche e lunga speranza di vita. È perciò importante un'oculata semplificazione delle procedure autorizzative necessarie a erogare la RLT, in modo da garantire ai pazienti un accesso rapido e adeguato alle terapie più innovative ed efficaci.

Programmi di aggiornamento rivolti ai medici specialisti e medici di medicina generale potrebbero essere utili, così come un'informazione adeguata riguardo la RLT dovrebbe far parte dei programmi di formazione continua degli specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare della patologia prostatica, come in parte già fatto per i NET. Una formazione adeguata, inoltre, è indispensabile per le professionalità più direttamente coinvolte nell'innovazione, come gli Oncologi, i Medici Nucleari, gli specialisti in Fisica Medica, i Radiofarmacisti: un ruolo importante potranno averlo le Società Scientifiche, mediante la stesura di raccomandazioni e Linee Guida congiunte che rendano chiaro un percorso terapeutico condiviso, concentrando l'attenzione anche sull'efficacia della

RLT e delineandone le condizioni di utilizzo appropriate. Il consenso delle Società Scientifiche dovrà tenere conto anche dei dati di follow up dello studio VISION, che matureranno nei prossimi anni, e degli studi più recenti e ancora in corso che potranno posizionare la RLT in una fase precoce di malattia, con un conseguente ampliamento ulteriore della platea dei pazienti candidabili al trattamento.

Bibliografia

1. Morris M., De Bono J., Chi K., Fizazi K., Herrmann K., Rahbar K., Tagawa S., Nordquist L., Vaishampayan N., El.HaddadG., Park C., Beer T., Pérez-Contreras W. Desilvio M., Kpamegan E., Gericke G., Messmann R., Krause B., Sartor O. on behalf of the VISION Trial Investigators. Phase III study of lutetium-177-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION), J. Clin. Oncol. 2021 Vol 39 Issue 18 Suppl.

7. Le Associazioni
Associazione Italiana Tumori Neuroendocrini A.I.NET Vivere la speranza – Amici di Emanuele Cicio

*a cura di **Adele Santini** e **Angela Celesti***

La storia di A.I.NET

La nostra Associazione è nata nel 2000 per dare risposte a pazienti che, fino a pochi anni prima, non avevano quasi un nome da dare alla loro patologia. Negli anni '80 i tumori neuroendocrini si iniziavano appena a conoscere: le uniche terapie erano gli analoghi della somatostatina short-acting e l'interferone alfa nella sindrome da carcinoide. Negli anni '90 arrivarono gli analoghi della somatostatina long-acting; erano tempi in cui impostare un trial clinico per patologie rare era estremamente difficile, sia per la scarsa diffusione delle conoscenze scientifiche sui tumori neuroendocrini, limitata ad alcuni ricercatori dedicati, sia per il poco interesse iniziale delle aziende farmaceutiche a investire su una patologia considerata per scarsa conoscenza estremamente rara.

In questo contesto è nata A.I.NET, che fin dagli albori della sua storia ha cercato di dare voce alle esigenze dei malati mentre pian piano la ricerca rivelava quanto i tumori neuroendocrini non fossero poi così rari e iniziava a dare risultati che hanno cambiato la vita di moltissimi pazienti. A.I.NET ha creduto fin dall'inizio alla multidisciplinarietà, sostenendo per esempio la nascita del primo Gruppo Multidisciplinare per la diagnosi e cura dei tumori neuroendocrini in Umbria, nel 2007; fino al 2012 è stata anche l'unica Associazione attiva in questo campo. Con gli anni si è molto ampliata grazie alla creazione di numerose Sezioni Regionali, per essere più vicina ai pazienti sui loro territori e per fornire un supporto anche clinico di eccellenza, poiché per ogni sezione vengono sempre nominati referenti scientifici locali creando così centri di riferimento utili per medici e pazienti.

Oggi A.I.NET ha sezioni in Umbria, Campania/Calabria, Liguria, Sardegna, Lazio, Toscana, Val D'Aosta e Piemonte, ma anche nelle altre Regioni si sono individuati punti di riferimento a cui indirizzare i pazienti; l'ascolto delle esigenze dei malati resta ancora oggi una parte fondante dell'Associazione, che ha come obiettivi principali anche il sostegno alla ricerca scientifica e la divulgazione delle conoscenze sulla materia. Per questo A.I.NET, grazie all'impegno dei suoi volontari, è continuamente attiva nell'organizzare iniziative, incontri, raccolte fondi che diventano anche occasione per parlare dei tumori neuroendocrini facendoli conoscere a tutta la popolazione, mentre l'impegno nel sostenere la ricerca si manifesta attraverso i numerosi bandi e premi dedicati ai ricercatori e ai medici che studiano e trattano i NET.

L'ascolto dei pazienti e la divulgazione si declinano, da metà novembre 2021, anche attraverso il canale *A.I.NET web radio*, un nuovo modo per stare accanto ai pazienti e per informare in merito al mondo dei NET: ogni giorno le trasmissioni raccolgono le testimonianze dei pazienti, diffondono emozioni e racconti, aiutano a capire la malattia e danno informazioni utili, per essere sempre più vicino a tutti i malati e alle loro famiglie e far sì che A.I.NET sia davvero una 'casa dei pazienti', dove trovare intrattenimento e ascolto, informazioni e sostegno. *'La radio che ti ascolta'*, questo il nome dell'iniziativa che nasce con il proposito di accogliere quanti vogliano portare la loro testimonianza e offrire un luogo comune per ritrovarsi insieme nella battaglia contro la malattia: per superare il senso di disorientamento e solitudine che spesso accompagna le malattie 'rare', magari scoprendo quanto in realtà i NET non siano poi casi così isolati.

Le opportunità di terapia e la gestione multidisciplinare

Oggi esistono le conoscenze scientifiche perché la terapia dei NET possa essere sempre più efficace, selettiva, tollerabile. Lo ha permesso la ricerca scientifica degli ultimi decenni, seguita passo per passo da A.I.NET che ha fortemente sollecitato e supportato l'evoluzione culturale portando all'incremento del numero dei cosiddetti *NET specialists*, super-specialisti che nel team multidisciplinare diventano un elemento cardine per la corretta gestione clinica dei pazienti affetti da NET: da anni abbiamo investito sulle nuove generazioni di specialisti, sin dal percorso di laurea, specializzazione e dottorato, affinché fossero formati sull'evoluzione delle conoscenze diagnostiche e terapeutiche sui NET. Numerosi ricercatori clinici italiani, molti dei quali membri del comitato scientifico di A.I.NET, sono anche diventati un punto di riferimento internazionale dando un forte impulso alla ricerca scientifica, alla stesura di linee guida internazionali e al disegno di studi clinici multicentrici dedicati, anche grazie al meritorio apporto di collaborazione di alcune aziende farmaceutiche che hanno scelto, alcune già dagli anni '90, di investire nell'ambito di tumori considerati erroneamente rari. I NET, infatti, soffrono anche della difficoltà di essere univocamente classificati, il che rende i numeri meno significativi nell'esprimere la reale diffusione della patologia: aspetto che trova la sua risoluzione nel favorire una maggiore conoscenza di queste patologie a cominciare dai medici di base, i primi a dover cogliere i campanelli d'allarme nella sintomatologia rappresentata dai pazienti.

La crescita culturale su queste patologie e la diffusione delle corrette conoscenze sono così molto cresciute negli anni e dagli anni 2000 è stato possibile disegnare studi clinici prospettici e randomizzati interamente dedicati ai NET, confermando l'utilità degli analoghi della somatostatina "freddi" nel controllo della proliferazione tumorale, individuando altri farmaci come everolimus, sunitinib od altri farmaci "target' per il trattamento di alcuni NET, aprendo la strada al trattamento radio-recettoriale con analoghi 'caldi' della somatostatina.

Inizialmente disponibile solo in Olanda, la RLT è poi arrivata nel nostro Paese dove inizialmente fu confinata in pochi centri e nell'ambito delle sperimentazioni cliniche, dapprima a Milano, Cesena, Reggio Emilia e in poche altre sedi.
Oggi, dopo la pubblicazione dello studio clinico NETTER 1 e la successiva approvazione da parte degli enti regolatori FDA, EMA ed AIFA, la RLT rappresenta una nuova opportunità che ha cambiato radicalmente le prospettive di molti pazienti. La terapia può essere effettuata in diversi centri e la speranza è che ci sia un'evoluzione tale da rendere la distribuzione dei centri sufficientemente ampia da permettere ai pazienti, in particolare ai più fragili, di poterla ricevere senza dover percorrere lunghe distanze. Nonostante ciò è doveroso sottolineare che la diffusione della possibilità di somministrazione non può e non deve prescindere dalle competenze dell'equipe multidisciplinare che prende in carico il paziente, né tantomeno è derogabile la presenza nell'equipe stessa di un *NET specialist*. La RLT rappresenta infatti un'importante arma terapeutica per il trattamento di questi tumori, ma solo un'adeguata super-specializzazione e una corretta gestione multidisciplinare possono stabilire la tempistica e il rapporto rischio-beneficio di ogni singola decisione terapeutica, dalla chirurgia alla terapia farmacologica, fino alla terapia radio-recettoriale, personalizzando ogni trattamento nel singolo paziente.

I progressi e i bisogni insoddisfatti
Dall'inizio della nostra storia abbiamo visto cambiare le vite e i destini dei pazienti. Oggi sono molto più consapevoli, conoscono le diverse possibilità di intervento e chiamano per avere i contatti dei medici e dei centri di riferimento più vicini, ma anche per essere ascoltati, per condividere le loro paure e i loro bisogni. Quando si rivolgono ad A.I.NET, però, sanno già di essere affetti da un tumore neuroendocrino e sappiamo che il grande scoglio è tuttora arrivare alla diagnosi: in alcuni casi servono ancora anni ed è un dato terribile, considerando che stiamo scoprendo che si tratta di tumori non così rari come si supponeva in passato. Il ritardo diagnostico è un gap da colmare attraverso la diffusione delle conoscenze,

nella popolazione generale ma anche e soprattutto fra i medici di famiglia, per esempio, che restano il primo anello di congiunzione fra il paziente e il Servizio Sanitario Nazionale.
Fare divulgazione, inventando sempre modi nuovi per essere vicini ai pazienti e alla cittadinanza, è perciò ancora oggi una delle nostre principali missioni: i malati trovano nei centri di riferimento tutto ciò di cui hanno bisogno, ma fintanto che non riescono ad avere una diagnosi e a raggiungere una struttura che abbia le competenze per farsi carico della loro malattia sono privi di tutto. Nelle malattie rare, poi, si aggiunge anche il carico della solitudine: il paziente con una diagnosi di NET può sentirsi solo, senza interlocutori, non riconosciuto come invece accade a chi sviluppa tumori più noti come un carcinoma prostatico o mammario. La nostra Associazione si batte perciò per essere il megafono di queste persone, anche nei confronti delle Istituzioni, perché possano trovare risposte sempre, anche quando la malattia comporta un impatto rilevante sulla qualità di vita: con i NET spesso si può convivere, ma è indispensabile che il percorso clinico sia reso più semplice e adeguato possibile.
Inoltre, gli scorsi mesi di pandemia hanno rappresentato un enorme danno, soprattutto per i pazienti con patologie rare come i NET: molte attività cliniche si sono fermate, l'assistenza super-specialistica è diminuita di circa il 60%, molti reparti di riferimento e NET specialist sono stati riconvertiti a reparti COVID o ad attività di vaccinazione. In questi mesi drammatici A.I.NET ha raccolto centinaia di testimonianze e richieste di aiuto da parte dei pazienti, che non riuscivano più a trovare un'adeguata assistenza per la sospensione di alcuni servizi. Ci auguriamo che, avviandoci a una progressiva normalizzazione delle attività cliniche, tutto ciò non si ripeta più ma anzi si colga l'occasione della disponibilità di una terapia innovativa come la RLT per una riorganizzazione dell'assistenza clinica super-specialistica. L'Associazione è controparte in un confronto fattivo con le istituzioni volto a dar voce alla necessità dei malati, prima fra tutte la disponibilità di centri equamente distribuiti sul territorio nazionale per non aggiungere al peso della malattia il disagio di affrontare lunghi viaggi per curarsi. Criticità emerse con ancor più evidenza in questi due anni e alla cui risoluzione A.I.N.E.T dedica il suo impegno.

I pazienti con NET negli ultimi decenni hanno potuto avere un miglioramento più che rilevante della qualità e dell'aspettativa di vita: tutto ciò è stato possibile grazie a una ricerca clinica dedicata e all'avanguardia. La nostra Associazione non si stancherà mai di sostenerla e diffonderla, grazie a un'alleanza e una collaborazione fraterna tra medici, ricercatori, infermieri, volontari, caregiver e pazienti che rappresentano il vero valore aggiunto di A.I.NET.

8. Le Associazioni
Cittadinanzattiva

a cura di ***Claudia Ciriello***

L'innovazione in medicina, perché deve essere un diritto per tutti

Il diritto di accesso a un medicinale innovativo riguarda da una parte il "come" debba essere distribuito tra i pazienti che necessitano di cure specifiche, dall'altra il come debba essere reperito da parte del nostro Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Entrambi gli aspetti rinviano al principio enunciato dall'articolo n. 32 della nostra Carta Costituzionale.
La salute è annoverata dalla nostra Costituzione come *"fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività"* e come tale andrebbe considerato: è un diritto fondamentale ricevere le cure necessarie, riservato all'individuo nel senso più ampio del termine, senza distinzione alcuna. Un bene prezioso da difendere ad ogni costo e da considerare "bene comune globale", di eguale valore per tutti, tale da non creare disuguaglianze tra i cittadini: questa la direzione da percorrere e implementare.
Nel nostro Paese la salute dei cittadini viene garantita tramite un servizio pubblico erogato *erga omnes* proprio in risposta alla Carta costituzionale. In questi anni lo avevamo dimenticato dandolo quasi per scontato: abbiamo un SSN che sin dalla sua istituzione, avvenuta con la legge n. 833 del 1978, si incardina su tre principi imprescindibili di universalità, uguaglianza ed equità. Un Servizio sanitario pubblico che in tanti vorrebbero prendere a modello per riproporlo all'interno del proprio Paese soprattutto per quei principi fondamentali che sono alla base dell'intera impalcatura, ai quali si affiancano i principi organizzativi necessari per una efficace programmazione sanitaria.
Poi accade che senza preavviso alcuno sopraggiunge una pandemia globale che sovverte tutti gli ordini temporali e travolge ogni certezza, facendoci trovare impreparati di fronte a una situazione più grande. Occasione o evento doloroso? I più la considerano una vera e propria guerra da cui difendersi, in molti invece la vedono come un'opportunità per ripartire dagli errori del passato e sciogliere i nodi critici venuti necessariamente al pettine.
Quello che sta accadendo oramai da più di due anni a causa del Covid-19 non può che evidenziarci quanto sia essenziale il nostro SSN, con i suoi punti di forza e le sue debolezze. Un SSN dimenticato negli ultimi venti anni in termini di investimento di risorse, ma che solo qualche anno fa veniva celebrato per i suoi quarant'anni dalla data di emanazione della legge n. 833/78 che istituiva con molta probabilità, una delle maggiori infrastrutture sociali del Paese. Su un'infrastruttura di questa portata negli ultimi anni non è stato effettuato alcun tipo di intervento di "manutenzione ordinaria", né tantomeno di investimento economico congruo, eppure il principale ruolo della Sanità pubblica è tutelare la salute dei cittadini e contrastare e contenere ogni tipo di disuguaglianza.
Ma forse è imprescindibile e quanto mai doveroso, oggi più di prima, interrogarsi su quali siano i reali bisogni dei cittadini, chiedendosi se finora si sia fatto abbastanza per garantire una piena esigibilità dei diritti e su cosa sia più opportuno concentrarsi per il futuro.
Oggi, a distanza di più di due anni dalla comparsa del Covid-19 nel nostro Paese, sono stati compiuti alcuni passi in avanti: basti pensare alla Missione 6 del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) che ha investito risorse importanti nella "salute", anche se forse non si può parlare di un investimento del tutto appropriato alle reali esigenze dei cittadini se lo si rapporta al resto del Piano. Le misure incluse nella Missione 6 prevedono un'implementazione in termini di innovazione, ricerca e digitalizzazione del SSN: nel lungo periodo saranno in grado di consentire

l'ammodernamento di strutture tecnologiche e digitali a oggi esistenti e una migliore garanzia dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) attraverso sistemi informativi più efficaci. Il Piano inoltre destina risorse per la ricerca scientifica e per favorire il trasferimento tecnologico. L'innovazione, intesa come tecnologia di condivisione di dati clinici utili alla ricerca, è senz'altro da considerarsi con favore in una visione ampia, come un "ponte" che faciliti l'interoperabilità di dati e di informazioni utili alla messa a terra dei diritti reali di cui i cittadini e i pazienti necessitano. Ogni innovazione, inoltre, andrebbe valutata come un traguardo e al contempo un nuovo inizio da cui ripartire, per poterla estendere e metterla a sistema in termini di esigibilità del diritto.

Nonostante i progressi degli ultimi tempi abbiano consentito un'accelerazione sull'innovazione delle cure, il tumore rappresenta ancora la seconda causa di morte nel mondo e solo nel nostro Paese, per il 2021, sono stimate 181.330 morti per neoplasie. L'oncologia sta vivendo un importante cambiamento, basato perlopiù su innovazioni che consentono di acquisire informazioni essenziali sulla malattia del singolo e utilizzare di conseguenza terapie mirate e personalizzate. L'introduzione di terapie con radioligandi per alcuni tipi di tumori rari e aggressivi è espressione di questo cambiamento in atto: l'innovazione è nella terapia che, proprio per la sua innovatività, se fosse assicurata a un numero quanto più ampio di pazienti riuscirebbe a garantire un'accessibilità equa e tempestiva alle cure adeguate. È imprescindibile che il progresso scientifico si traduca in norme capaci di regolare e garantire un accesso equo, tempestivo e appropriato alle cure necessarie di ogni cittadino/paziente. Le tecnologie innovative che oggi sono per pochi dovrebbero diventare per molti a seconda dell'esigenza che ciascun individuo manifesta: per Cittadinanzattiva l'innovazione è un valore aggiunto solo nel momento in cui diventa fruibile e realmente esigibile per i soggetti coinvolti in prima persona nella patologia.

Una sensibilità politica in grado di saper cogliere il valore di un'innovazione e i vantaggi che possono derivarne è fondamentale, così da renderla esigibile per i cittadini. Ciò deve accadere in primis attraverso lo strumento dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), grazie al quale organizzare percorsi funzionali all'accesso (Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali) che

dovranno essere valutati costantemente per migliorarli e tradurli in luoghi fisici specifici per quella determinata patologia tumorale; in secondo luogo sfruttando e favorendo una interoperabilità dei dati, imprescindibile per implementare l'avanzamento della ricerca; in terzo luogo, prevedendo una verifica dell'accessibilità da parte delle Istituzioni finalizzata non solo a rendicontare all'opinione pubblica, ma soprattutto a migliorare l'accesso alle cure e di conseguenza alla qualità di vita dei singoli pazienti.

L'innovazione è in grado di produrre impatti positivi di lungo periodo e per questo andrebbe percepita come un investimento per il futuro anziché come mero costo per il SSN, poiché solo così si può costruire un Sistema Sanitario più a misura di cittadino/paziente: solo una visone lungimirante potrebbe percepire l'innovazione come un'economia di spesa capace di massimizzare la salute, ridurre la spesa e di conseguenza le disuguaglianze del nostro Paese.

Il ruolo delle Associazioni e di Cittadinanzattiva

Le Associazioni pazienti di malati cronici e rari hanno un imprescindibile ruolo di sensibilizzazione sui temi legati alle singole patologie di cui sono portavoci e portatori di interessi. Questo ruolo si rafforza nel momento in cui s'incontra con quello di Cittadinanzattiva, che amplifica e fa da cassa di risonanza rispetto ai bisogni dei cittadini suggeriti anche dalla stessa Comunità scientifica: con un lavoro costante e sinergico insieme alle Associazioni dei pazienti dei malati cronici e rari, Cittadinanzattiva è in grado di rappresentare un bisogno del paziente così ampio, che necessita poi di essere colto dalla sensibilità istituzionale per tradursi in diritto esigibile, mentre le Istituzioni dal canto loro hanno l'onere e la responsabilità di declinarlo come tale. Il nostro è un lavoro sinergico multi-stakeholder che coinvolge le Istituzioni a vari livelli, dal Ministero della Salute alle Agenzie di regolazione, fino alle singole Regioni che sono poi chiamate ad applicare con atti e norme le previsioni generali.

Come prassi consolidata Cittadinanzattiva coinvolge nella discussione tutti gli attori della salute, dal mondo scientifico a quello istituzionale e dei

rappresentanti delle associazioni dei pazienti e delle organizzazioni civiche, e lo fa tramite la convocazione di board multi-stakeholder che alla fine di un percorso permettono di raccogliere vari punti di vista e giungere a sintesi per formalizzare un'interlocuzione efficace e competente anche sulla base di evidenze. Si determina così un *output* condiviso e partecipato da presentare e rappresentare al mondo istituzionale perché possa recepirlo nell'interesse dei cittadini/pazienti. Richiediamo la partecipazione nei processi decisionali, ma allo stesso modo in tutte le nostre iniziative applichiamo un processo partecipato come metodologia di lavoro, perché siamo convinti che solo "insieme" si possa arrivare nelle cose.
Dovrebbe realizzarsi una sanità più a misura di cittadino, con una effettiva focalizzazione sui reali bisogni, che ponga al centro dell'intero Sistema Sanitario la persona, sia come individuo che come comunità, e preveda un'implementazione fattiva e non solo formale di tutti i processi di partecipazione civica a vari livelli e nelle varie fasi, dalla decisione delle politiche della salute alla valutazione dei risultati. Coinvolgere i cittadini in qualità di stakeholder e principali attori del sistema non può che rappresentare un valore aggiunto per l'intera infrastruttura, in grado di rafforzare le Istituzioni e al contempo renderle capaci di cogliere le esigenze e i bisogni dei singoli e delle comunità provando a fornire risposte innovative.
La necessità di coniugare sostenibilità economica dei servizi sanitari ed equità di accesso alla vera innovazione rappresenta una priorità e una sfida per il nostro SSN, per il quale l'innovazione è un costo ma soprattutto una risorsa inestimabile, oltre che un'opportunità di cura: è perciò doveroso che il SSN continui a percorrere la direzione, promuovendo la ricerca scientifica e investendo nelle nuove terapie innovative.

Cittadinanzattiva e i diritti del malato

Cittadinanzattiva è un'organizzazione, fondata nel 1978, che promuove l'attivismo dei cittadini per la tutela dei diritti, la cura dei beni comuni, il sostegno alle persone in condizioni di debolezza. La parola d'ordine di

Cittadinanzattiva è *"perché non accada ad altri"* e il nostro ruolo è denunciare carenze, soprusi, inadempienze e agire per attuare il cambiamento della realtà e dei comportamenti, promuovere nuove culture e nuove politiche. Siamo convinti che "fare i cittadini sia il modo migliore di esserlo", cioè che l'azione dei cittadini consapevoli dei propri poteri e delle proprie responsabilità sia un modo per far crescere la nostra democrazia, tutelare i diritti e promuovere la cura quotidiana dei beni comuni. Da sempre siamo impegnati nella tutela del diritto alla salute. La tutela è nella nostra "mission" ed è finalizzata a promuovere l'empowerment dei cittadini e contribuire al mantenimento di un SSN equo e accessibile. La tutela si esplica innanzitutto attraverso una corretta informazione dei cittadini per creare maggiore consapevolezza e far sì che diventino i principali attori del cambiamento.
Le nostre iniziative prendono le mosse dalla Carta Europea dei Diritti del Malato[1], per noi un faro da cui partire. A 20 anni dalla sua redazione si può dire che Cittadinanzattiva ha in generale anticipato un processo innovativo legato in particolare ad alcuni diritti e programmi di personalizzazione delle cure.
Tra i 14 diritti della Carta in particolare si fa riferimento al diritto all'accesso, all'innovazione, alla personalizzazione delle cure, il diritto alla qualità:

6. Diritto all'accesso. Ogni individuo ha il diritto di accedere ai servizi sanitari che il suo stato di salute richiede. I servizi sanitari devono garantire eguale accesso a ognuno, senza discriminazioni sulla base delle risorse finanziarie, del luogo di residenza, del tipo di malattia o del momento di accesso al servizio.
7. Diritto all'innovazione. Ogni individuo ha il diritto di accedere a procedure innovative, incluse quelle diagnostiche, in linea con gli standard internazionali e indipendentemente da considerazioni economiche o finanziarie.
8. Diritto a un trattamento personalizzato. Ogni individuo ha il diritto a programmi diagnostici o terapeutici il più possibile adatti alle sue esigenze personali.

9. Diritto al rispetto di standard di qualità. Ogni individuo ha il diritto di accedere a servizi sanitari di alta qualità, sulla base della definizione e del 10. Rispetto di standard ben precisi.

Bibliografia

1. https://www.cittadinanzattiva.it/files/corporate/europa/carta/carta_europea_diritti_malato.pdf

9. Impatto economico e organizzativo correlato alla somministrazione di [^{177} Lu] DOTA-TATE: una valutazione *real-life*

a cura di ***Elisabetta Garagiola, Lucrezia Ferrario ed Emanuela Foglia****, Centro sull'Economia e il Management nella Sanità e nel Sociale, LIUC Business School, LIUC – Università Cattaneo, Castellanza, Varese*

Introduzione

All'interno del contesto sanitario, caratterizzato sia da un aumento dei bisogni in termini assistenziali e di cura sia dalla presenza di risorse finite, risulta evidente come sia necessario e fondamentale compiere scelte di allocazione delle risorse per gli interventi diagnostico-terapeutici-assistenziali, nonché per il governo e la gestione di tecnologie innovative.
A tale proposito, i Sistemi Sanitari dei Paesi più evoluti hanno dovuto sviluppare e implementare modelli e metodi di gestione delle tecnologie e dell'innovazione e, contemporaneamente, affrontare il tema dell'efficacia e dell'efficienza al fine di soddisfare i bisogni sempre maggiori della popolazione, così da operare nell'ottica di gestire in modo razionale le risorse, riuscendo a valutare le soluzioni terapeutiche disponibili per il trattamento di una qualsiasi patologia e avendo come obiettivo primario l'appropriatezza d'uso della tecnologia stessa che si intende adottare.
Non sfuggono a questo paradigma le differenti soluzioni terapeutiche disponibili in pratica clinica per la gestione delle neoplasie neuroendocrine del tratto gastroentero-pancreatico (GEP NET), per il trattamento delle

quali si può ricorrere alla somministrazione di terapie con radioligandi (RLT). Alla luce degli incoraggianti risultati derivanti dallo studio NETTER 1 (Strosberg *et al.*, 2017), nel 2019 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha approvato il radiofarmaco Lutezio-^{177}lu-oxodotreotide (di seguito riportato con il nome del suo principio attivo [^{177} Lu] Lu-DOTA-TATE), per la cura di pazienti adulti affetti, appunto, da tumori neuroendocrini gastroentero-pancreatici ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili o metastatici, positivi ai recettori per la somatostatina, e ne ha riconosciuta l'innovatività a fronte di un bisogno terapeutico e di un valore terapeutico aggiunto, entrambi importanti, da cui ne è conseguito il relativo inserimento nel Fondo dei farmaci innovativi oncologici. Va considerato che [^{177} Lu] Lu-DOTA-TATE è una terapia con radioligandi che si somministra per infusione esclusivamente in ambiente ospedaliero o in una struttura assimilabile che presenti specifiche caratteristiche strutturali, necessarie per ridurre fino a eliminare il rischio di contaminazione radioattiva.

A fronte di queste brevi premesse si comprende molto chiaramente come numerose siano le implicazioni economiche, organizzative e di monitoraggio dei processi sanitari derivanti dalla somministrazione del medicinale, anche in virtù dei prossimi farmaci a base di [^{177} Lu] Lu-DOTA-TATE da potersi utilizzare per il trattamento di altre patologie oncologiche che rappresentano vere e proprie sfide per la teragnostica. Diviene dunque importante poter studiare e quantificare l'impatto economico e di processo nonché l'impatto organizzativo nel caso di utilizzo di RLT, tanto nella pratica clinica attuale, quanto considerando la possibilità di futuri impieghi anche per altre indicazioni e *setting* di malattia, considerando quindi un aumento dei possibili volumi di prestazioni legate alle somministrazioni. Tale analisi deve essere condotta con la consapevolezza che [^{177}Lu] Lu-DOTA-TATE non è più in fase di introduzione, bensì di consolidamento, dunque considerando i vantaggi che si manifestano a tre anni dall'inizio della sua commercializzazione, al fine di rendere efficiente il percorso di gestione per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e per i centri ospedalieri che utilizzano questa opzione terapeutica.

Metodi

Per il raggiungimento dell'obiettivo sopra proposto è stata utilizzata la tecnica del *process mapping*, strumento utilizzato al fine di visualizzare un percorso sanitario (Kollberg *et al.*, 2007; Kim *et al.*, 2006; Bevan *et al.*, 2006) e che costituisce il momento iniziale della più estesa metodica dell'*Activity Based Costing*-ABC (Vagnoni e Potenta, 2003) per la determinazione dei costi diretti sanitari, così da valorizzare economicamente un qualsiasi percorso di trattamento. All'interno del contesto indagato, per una puntuale analisi di processo finalizzata alla definizione del costo medio correlato alla presa in carico e cura del paziente affetto da GEP-NET e trattato con [^{177} Lu] Lu-DOTA-TATE, sono stati reperiti dati di *real-life* all'interno di nove strutture ospedaliere di diverse Regioni italiane, così da mappare quanto effettivamente viene erogato durante il percorso di cura e valorizzare il percorso assumendo il punto di vista sia del SSN sia della struttura ospedaliera erogatrice di tali prestazioni, abbracciando un orizzonte temporale di 12 mesi.

In prima istanza, la mappatura del percorso del paziente è stata distinta nelle fasi di seguito elencate: 1. Fase di anamnesi al momento della progressione da analogo della somatostatina; 2. Percorso di trattamento, in termini non solo di costo del medicinale in sé, ma comprensivo anche dei costi delle prestazioni da erogare al paziente a corredo della somministrazione del trattamento; 3. *Follow-up*, in termini di monitoraggio della patologia oncologica; 4. Gestione degli eventi avversi farmaco-correlati.

I costi diretti sanitari considerati nella valutazione fanno riferimento a: *i)* costi delle prestazioni ambulatoriali e degli esami di laboratorio; *ii)* costi correlati a eventuali ospedalizzazioni; *iii)* costo dei farmaci, poiché costi direttamente sostenuti dal SSN per il trattamento di questa delicata categoria di pazienti.

I dati così reperiti sono stati valorizzati economicamente prendendo in considerazione le tariffe nazionali di rimborso sia della specialistica ambulatoriale sia dell'assistenza ospedaliera, valide anche per l'anno 2022, nonché le ultime Gazzette Ufficiali a disposizione per quanto riguarda il reperimento del costo ex-factory del radiofarmaco. Inoltre a completamento dell'analisi, in un'ottica aziendale ossia modificando il punto di vista della

valutazione e fornendo un punto di vista addizionale relativo alla struttura erogante, si sono rilevati anche i costi relativi al personale e alle attrezzature e dispositivi utilizzati durante le procedure di erogazione della terapia, nonché i costi fissi e generali di struttura, che concorrono per il 20% dei costi diretti sanitari totali (Adduce & Lorenzoni, 2004). Tutti questi strumenti hanno permesso di comprendere il reale assorbimento di risorse economiche correlato all'attività di erogazione di queste prestazioni, da parte dell'ente ospedaliero che prende in carico tali pazienti.

Risultati economici

La tabella che segue mostra nel dettaglio la valorizzazione economica del percorso del paziente trattato con [^{177} Lu] Lu - DOTA-TATE, assumendo il punto di vista del SSN e della struttura sanitaria, nell'ipotesi di conduzione di un ciclo completo di trattamento costituito da 4 infusioni di radioligandi. Per ogni fase si è riportato il valore medio rilevato all'interno del campione delle nove strutture ospedaliere prese in considerazione per l'analisi, unitamente ai valori di minimo e massimo.

Valorizzazione economica del percorso, assumendo il punto di vista del SSN		**Valore medio (min-max)**
Fase di anamnesi		1.611,23€ (242,57€ - 2.813,15€)
Fase di trattamento nell'ipotesi di 4 infusioni con [^{177}Lu] Lu-DOTA-TATE	Prestazioni da erogare prima dell'inizio della terapia con [^{177} Lu] Lu-DOTA-TATE	1.193,65€ (240,46€ - 2.326,74€)
	Prestazioni da erogare prima di ogni infusione	231,49€ (107,36€ - 472,09€)
	[^{177} Lu] Lu-DOTA-TATE	74.000,00€
	DRG 409 M-radioterapia	5.884,00€
	Monitoraggio della funzionalità epatica*	27,41€ (19,64€ - 89,56€)
	Monitoraggio della funzionalità renale*	23,32€ (10,92€ - 80,84€)
	Terapia di supporto con analoghi della somatostatina	10.634,62€
Fase di *follow-up*		1.979,39€ (349,01€ - 3.553,36€)
Totale		**95.585,11€ (93.018,78€ - 98.057,10€)**
Fase di gestione degli eventi avversi		558,56€ (394,47€ - 1.055,24€)
Totale generale, comprensivo di costi correlati alla gestione degli eventi avversi		**96.143,67€ (93.413,93€ - 99.052,05€)**
Totale al netto dei costi relativi alla degenza e i costi di acquisto del medicinale, comprensivo di costi correlati alla gestione degli eventi avversi		**16.259,67€ (13.529,93€ - 19.168,05€)**

Valorizzazione economica del percorso, assumendo il punto di vista aziendale		**Valore medio (min-max)**
Fase di anamnesi		1.651,89€ (268,97€ - 2.842,85€)
Fase di trattamento	Prestazioni da erogare prima dell'inizio della terapia con [^{177} Lu] DOTA-TATE	1.193,65€ (240,46€ - 2.326,74€)
	Prestazioni da erogare prima di ogni infusione	213,40€ (107,36€ - 472,09€)
	[^{177} Lu] DOTA-TATE e terapia di supporto	74.125,20€
	Materiale di consumo e attrezzature	48,41€ (37,42€ - 90,11€)
	Attività di gestione [^{177} Lu] DOTA-TATE	180,89€ (37,44€ - 286,85€)
	Attività durante la degenza	2.204,20€ (1.763,80€ - 2.528,80€)
	Monitoraggio della funzionalità epatica*	27,41€ (19,64€ - 89,56€)
	Monitoraggio della funzionalità renale*	23,32€ (10,92€ - 80,84€)
	Terapia di supporto con analoghi della somatostatina	10.634,62€
Fase di *follow-up*		2.015,65€ (349,01€ - 3.602,86€)
Costi fissi e generali (20% dei costi diretti - Adduce e Lorenzoni 2004)§		1.511,76€ (1.008,53€ - 2.002,02€)
Totale omnicomprensivo dei costi generali		**93.830,40€ (90.811,02€ - 96.771,96€)**
Fase di gestione degli eventi avversi		670,27€ (473,37€ - 1.266,29€)
Totale generale, comprensivo di costi correlati alla gestione degli eventi avversi		**94.500,67€ (91.284,39€ - 98.038,25€)**
Totale al netto dei costi relativi alla degenza e i costi di acquisto del medicinale, comprensivo di costi correlati alla gestione degli eventi avversi		**17.513,36€ (14.208,95€ - 20.967,15€)**

*Base dati economica: la fonte del dato economico relativamente a [^{177}Lu] Lu-DOTA-TATE (la cui fonte del dato economico è rappresentata dalla Determina 11 marzo 2019, pubblicata in GU n.75 del 29-3-2019), considerando le quattro iniezioni di radiofarmaco, prima dell'uscita recente del medicinale dal Fondo degli innovativi.

§ Oltre alla voce di costo del farmaco [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE, come da Determina 11 marzo 2019, pubblicata in CG n.75 del 29-03-2019, assumendo il punto di vista della struttura ospedaliera si è considerato anche il costo della terapia di supporto associata all'infusione, costituita da antiemetici e amminoacidi, per protezione renale.

Tabella 1 *– Valorizzazione economica del percorso di trattamento con [^{177} Lu] Lu-DOTA-TATE*

È facilmente intuibile come la componente di costo che maggiormente incide sull'assorbimento di risorse complessivo è da attribuirsi agli aspetti di gestione della degenza. Per prassi consolidata, le strutture normalmente erogano il radiofarmaco in un regime di degenza protetta, il che comporta un significativo aggravio economico. Con la modifica della normativa di riferimento e l'opportunità di poter strutturare dei percorsi diagnostico terapeutici alternativi per i pazienti, con una presa in carico anche in *day hospital* o ambulatoriale (D. Lgs. N.101 del 2020), lo scenario di assorbimento di risorse potrebbe trovare una modifica e un *target* differente, ovviamente sempre gestendo il medicinale, come ospedaliero, da rendicontare in File F.
Seguendo tali considerazioni si è proceduto nell'analisi e proiezione dei soli costi totali associati ai percorsi di gestione del paziente comprensivi degli eventuali costi di monitoraggio e risoluzione degli eventi avversi correlati, eliminando dunque sia i costi relativi alla degenza sia quelli vivi legati all'acquisto del medicinale. Si specifica come all'interno di questa proiezione sia stato considerato il costo della terapia di supporto con analoghi della somatostatina, poiché trattamento che non risulta terapia-specifico, bensì patologia-specifico, essendo così attribuito al percorso di gestione del paziente con GEP-NET. In questa ottica si riscontra come la valorizzazione economica correlata alla gestione di un paziente GEP-NET trattato con [^{177} Lu] Lu-DOTA-TATE sia pari a 16.259,67 € assumendo il punto di vista del SSN e pari a 17.513,36 € assumendo il punto di vista aziendale, per i 12 mesi di trattamento.

Evidenze organizzative

Per meglio apprezzare la capacità del radiofarmaco di generare un'ottimizzazione complessiva del percorso è necessario quantificare l'impatto organizzativo che ne consegue, ricordando come ci si trovi in una fase di consolidamento di utilizzo di [^{177} Lu] Lu-DOTA-TATE e che quindi tutta la fase di curva di apprendimento sia stata già abbondantemente superata. Risulta essere pertanto possibile ipotizzare e quantificare il vantaggio di natura organizzativa, contestualizzando i risultati nei 36 mesi dall'entrata in commercio del radiofarmaco. A questo proposito, infatti, dall'analisi derivante dal reperimento di dati *real-life* all'interno dei nove centri già utilizzatori di [^{177} Lu] Lu-DOTA-TATE e distribuiti su tutto il territorio nazionale è emerso come importanti vantaggi organizzativi correlati al suo utilizzo possano ricondursi a: *i)* minore tempistica correlata alla gestione del medicinale, al netto dell'attività di somministrazione; *ii)* minori accessi per il paziente, correlati all'attività di monitoraggio del medicinale e monitoraggio della patologia stessa.
In linea generale, nella presa in carico dei pazienti incidenti potenzialmente affetti da GEP-NET di grado G1 e G2, l'utilizzo consolidato di [^{177} Lu] Lu-DOTA-TATE genererebbe, da un lato, un risparmio complessivo di tempistiche pari a circa l'1% e, dall'altro, una riduzione degli accessi pari al 5%.
Quest'ultimo vantaggio in particolare, riconducibile a una liberazione di *slot* ambulatoriali, potrebbe generare a cascata una migliore accessibilità alle cure per la popolazione complessivamente intesa, risultando anche in un potenziale abbattimento delle liste di attesa per visita specialistica di natura oncologica, con un impatto quindi positivo in termini di equità e accessibilità delle cure soprattutto nell'attuale contesto storico *post* pandemico, dove la gestione dei pazienti in attesa, soprattutto per prestazioni di visita e di erogazione di terapie, evidenzia condizioni e situazioni organizzative critiche un po' in tutte le Regioni italiane.
Nell'ottica di generare evidenze circa il potenziale investimento correlato all'introduzione di [^{177} Lu] Lu-DOTA-TATE in contesti all'interno dei quali non è ancora presente questa alternativa, si può affermare come mediamente, dalle prassi degli utilizzatori consolidati, si sia verificata certamente l'esigenza di formazione e riunioni, ma che le stesse possono essere sintetizzate in 2,51 ore da investire per posto letto protetto all'interno dell'Unità Operativa, al fine del completamento della curva di apprendimento necessaria per l'utilizzo di [^{177} Lu] Lu-DOTA-TATE o altra RLT, nella pratica clinica della struttura. L'utilizzo di tale indicatore è stato scelto così da poter dare una grandezza dell'impegno sia per Unità Operative più grandi e dotate anche di personale, così come per Unità Operative di più contenute dimensioni e con un numero inferiore di personale, risultando facilmente leggibile e replicabile.

Complessivamente, cercando di traslare il dato da orario in economico, l'investimento a posto letto protetto per incrementare la tipologia di attività fornite dalle strutture risulta essere pari a 1.620,72 euro, considerando la copertura di tutte le figure professionali che possono gestire tali tipologie di pazienti.

Conclusioni

È possibile affermare come i risultati e i dati, derivanti dalla *real-life* practice o altresì dalla *real-world evidence*, siano stati essenziali per comprendere il reale assorbimento di risorse economiche complessivamente generato dall'utilizzo di RLT all'interno della pratica clinica, soprattutto nella logica di affrontare una valutazione dei costi non solo basandosi esclusivamente sul mero costo del medicinale, in questo caso rappresentato da [^{177} Lu] Lu-DOTA-TATE, ma focalizzando l'attenzione sull'intero percorso di trattamento, così da poter fornire al sistema delle informazioni strutturate e di dettaglio.
Da questo punto di vista l'utilizzo di dati di *real-life* può effettivamente supportare la produzione di evidenze anche locali, agendo a tutti gli effetti come uno strumento di *governance* sanitaria, così da migliorare e implementare le conoscenze sulle prestazioni mediche, generando nuove evidenze e rispondendo a esigenze irrisolte.
Grazie all'analisi dei dati *real-life* è emerso infatti come, all'interno del contesto indagato, esistano alcuni aspetti su cui porre maggiore attenzione per ottimizzare il percorso del paziente che possa necessitare di un trattamento con RLT, facendo leva non solo sulla necessità di lavorare su protocolli e/o procedure per la gestione del paziente in trattamento con [^{177} Lu] Lu-DOTA-TATE in un *setting* diverso da quello della degenza ospedaliera, pur rimanendo in un contesto di radioprotezione, ma anche sulla necessità di valutare le possibili evoluzioni di rendicontazione, per comprendere strade alternative che remunerino adeguatamente le prestazioni e che al contempo riducano l'impatto di DRG a elevato rischio inappropriatezza, per la valutazione dei presidi ospedalieri.
A tale proposito, le informazioni riportate in queste pagine potrebbero essere utili per creare una maggiore consapevolezza sia sugli aspetti di assorbimento risorse, sia sulla valutazione e ottimizzazione del percorso di questa categoria di pazienti sotto un profilo organizzativo, nonché, con riferimento all'opportunità di modificare le attuali tariffe esistenti, costruendone una *ad hoc* così da ridurre la forte disomogeneità riscontrata sul territorio nazionale per la codifica di tali prestazioni e gestire meglio gli aspetti di utilizzo di tariffe.

Riferimenti bibliografici e normativi

Adduce A., Lorenzoni L., Metodologia e primi risultati di un'indagine ministeriale sui costi delle prestazioni di ricovero ospedaliero, Politiche Sanitarie. 2004; 5(4): 158-72

Bevan H, Lendon R. Improving performance by improving processes and systems. In: Walburg J, Bevan H, Wilderspin J, Lemmens K, eds. Performance management in health care. Abingdon: Routeledge, 2006:75-85.

Decreto Legislativo n. 101, del 2020.

Kim CS, Spahlinger DA, Kin JM, Billi JE. Lean health care: what can hospitals learn from a world-class automaker? J Hosp Med 2006;1:191-9

Kollberg B, Dahlgaard JJ, Brehmer P. Measuring lean initiatives in health care services: issues and findings. Int J Productivity Perform Manage 2007;56:7-24.

Gilmartin M., D'Aunno T., Leadership Research in Healthcare: A Review and a Roadmap. Academy of Management Annals, 2007, 1, 387–438.

Liker, J.K., The Toyota way. 2004. NY: McGraw Hill.

Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, Mittra E, Kunz PL, Kulke MH, Jacene H, Bushnell D, O'Dorisio TM, Baum RP, Kulkarni HR, Caplin M, Lebtahi R, Hobday T, Delpassand E, Van Cutsem E, Benson A, Srirajaskanthan R, Pavel M, Mora J, Berlin J, Grande E, Reed N, Seregni E, Öberg K, Lopera Sierra M, Santoro P, Thevenet T, Erion JL, Ruszniewski P, Kwekkeboom D, Krenning E; NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of ^{177}Lu-Dota-tate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2017 Jan 12;376(2):125-135. doi: 10.1056/NEJMoa1607427. PMID: 28076709; PMCID: PMC5895095.

Vagnoni E., Potenta G. (2003) L'activity based costing in sanità: il caso dell'ossigeno-terapia, Mecosan, 47, 149-161

10. Impatto economico dell'assistenza ospedaliera in Italia e nuovi scenari di rimborsabilità

a cura di ***Francesco Saverio Mennini*** *e* ***Paolo Sciattella,*** *Economic Evaluation and HTA, CEIS (EEHTA-CEIS), Facoltà di Economia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Società Italiana di HTA (SiHTA)*

Introduzione

I progressi della medicina nucleare nel suo uso terapeutico aprono a nuove promettenti prospettive nella cura del cancro.
La *RadioLigand Therapy* (RLT) porta in sé una profonda innovazione, nella sua componente scientifica così come nella pratica clinica. Risulta di conseguenza necessario interrogarsi sulla definizione di modelli di presa in carico aderenti alla realtà clinica disegnata dall'adozione di questa innovazione.

Per sua natura, la RLT richiede una pianificazione specifica a cominciare dalle politiche sanitarie per arrivare a un'implementazione adeguata sui territori, in grado di garantire ai pazienti la possibilità di fruire nella pratica clinica dei benefici di questa nuova opzione terapeutica. Un'evoluzione è richiesta, allo stesso modo, agli strumenti per la gestione e la corretta valorizzazione di queste terapie: un'innovazione così dirompente non trova infatti una rispondenza adeguata negli schemi attualmente a disposizione per la rendicontazione del flusso delle prestazioni correlate al percorso del paziente.

L'utilizzo della RLT in alcuni tumori rari del tratto gastroenterico intestinale (GEP-NET) ha in effetti evidenziato come il ricorso agli strumenti di codifica ad oggi disponibili esponga a numerose criticità. C'è poi da considerare la possibilità di un diverso *setting* assistenziale e del passaggio da regime di ricovero a *day hospital* – anche nella prospettiva di un utilizzo di queste terapie su una coorte di pazienti ben più ampia, come di fatto sarà a breve con l'utilizzo della RLT nella cura del tumore della prostata.

Nonostante queste terapie siano già disponibili negli ospedali italiani, sono quindi possibili ambiti di miglioramento nella gestione del flusso informativo ad oggi adottato, nel contesto dell'evoluzione generale portata da questa innovazione e tesa a favorire la definizione di un assetto organizzativo che assicuri un funzionamento ottimale del sistema.

Lo studio è stato condotto con l'intento di offrire le basi, fondate sulla pratica clinica, per una proposta di linee guida per la codifica di queste nuove opportunità terapeutiche: valutando le possibili evoluzioni del sistema attuale, ci si propone di giungere a una rendicontazione appositamente progettata sulla base delle nuove tecnologie a disposizione, come uno strumento per garantire una remunerazione adeguata, che rispecchi percorsi attinenti alle reali esigenze dei pazienti e che quindi riduca l'impatto di DRG a elevato rischio di inappropriatezza.

Obiettivo, dati e metodologia

Alla luce delle problematiche che stanno caratterizzando la gestione e i percorsi dei pazienti, l'obiettivo della valutazione risulta essere un'attenta analisi del ricorso all'assistenza ospedaliera per radioterapia (DRG 409), con particolare riferimento ai pazienti con diagnosi di tumori neuroendocrini del tratto gastro-entero-pancreatico (GEP-NET) e carcinoma prostatico metastatico.
L'analisi è stata effettuata utilizzando il flusso informativo nazionale della

Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO) relativo agli anni 2013-2019. Nel flusso SDO vengono registrate tutte le ospedalizzazioni in regime ordinario e diurno effettuate negli ospedali pubblici e privati accreditati presenti sul territorio nazionale. La SDO comprende informazioni anagrafiche e cliniche del paziente, per il quale è disponibile un codice identificativo anonimizzato; le diagnosi e le procedure eseguite durante il ricovero sono classificate mediante il sistema internazionale delle malattie (ICD 9 CM).
Al fine di riuscire a cogliere tutti gli aspetti, di percorso ed economici, caratterizzanti l'analisi, la popolazione in studio è costituita da tutti i soggetti sottoposti a radioterapia in regime ospedaliero. L'identificazione della popolazione è avvenuta selezionando tutti i ricoveri acuti, in regime ordinario o diurno, per radioterapia (DRG 409)[1], con data di dimissione compresa tra il 1 gennaio 2013 e il 31 dicembre 2019.
Sulla popolazione in studio sono stati stimati il numero di soggetti ospedalizzati, il volume dei ricoveri, il rispettivo valore economico, il numero medio di giornate di degenza per ricovero ordinario e il numero medio di accessi per ciclo di day hospital.
Le analisi sono state replicate selezionando i ricoveri con diagnosi di tumori neuroendocrini GEP-NET e di carcinoma prostatico metastatico avvenuti nel biennio 2018-2019.

Nel dettaglio, per l'identificazione dei pazienti con tumore GEP-NET sono stati selezionati tutti i ricoveri acuti per DRG 409, con diagnosi principale o secondaria di:
- Tumori maligni primitivi del fegato (ICD 9 CM 155.0)
- Tumori maligni della testa del pancreas (157.0)
- Tumori maligni del corpo del pancreas (157.1)
- Tumori maligni della coda del pancreas (157.2)
- Tumori maligni del dotto pancreatico (157.3)
- Tumori maligni delle isole di Langerhans (157.4)
- Tumori maligni di altre sedi (specificate) del pancreas (157.8)
- Tumori maligni del pancreas, parte non specificata (157.9)
- Tumori maligni delle ghiandole endocrine, sede non specificata (194.9)

- Tumori maligni secondari del fegato, specificati come metastatici (197.7).

Per l'identificazione della popolazione con carcinoma prostatico metastatico sono stati selezionati tutti i ricoveri acuti con diagnosi principali o secondarie di tumore maligno della prostata (185.xx) in concomitanza di una diagnosi di tumore metastatico (196.xx-198.xx).
Per le due sottopopolazioni, in aggiunta alle analisi precedentemente descritte, è stata analizzata la mobilità interregionale, calcolando la quota regionale di ricoveri in mobilità attiva/passiva e la matrice di mobilità.
I risultati sono stati stratificati per anno, regione di ricovero e regime (ordinari 0 1 giorno, ordinari > 1 giorno e *day hospital*). La valorizzazione teorica dei ricoveri è stata effettuata sulla base delle tariffe DRG nazionali (D.M.18/10/2012).

Risultati

Le analisi hanno evidenziato molteplici aspetti meritevoli di attenzione che, come verrà poi approfondito nelle conclusioni, saranno utili per i decisori al fine di rivalutare non solo il percorso attuale del paziente ma anche e soprattutto di ripensare il modello di codifica e di rimborso dei ricoveri.

Con riferimento al totale dell'attività ospedaliera per Radioterapia (DRG 409), è stato rilevato come nel periodo 2013-2019, i soggetti ospedalizzati con tale DRG sono stati 87.142 (pari in media a 13.546 l'anno), per un totale di 108.276 ricoveri (pari in media a 15.468 l'anno). L'attività maggiore è stata registrata in Lombardia (19.170 ricoveri), Toscana (17.977) ed Emilia Romagna (16.974), che complessivamente hanno effettuato il 50% dei ricoveri osservati in Italia, nel periodo in studio.
Ancora, il 72,2% dei ricoveri è stato effettuato in regime ordinario con degenza superiore a una giornata, il 6,3% in regime ordinario 0-1 giorni e il restante 21,5% in *day hospital*. La distribuzione dei ricoveri per regime varia sensibilmente tra le regioni: i ricoveri effettuati in regime ordinario

con degenza maggiore di un giorno rappresentano il 91% dei casi in Lombardia e solo il 42% in Toscana. Tali differenze possono dipendere sia dalla differente casistica clinica trattata, sia dalla diversa organizzazione assistenziale delle regioni. In particolare, il DRG 409 rientra nell'elenco dei DRG ad alto rischio di inappropriatezza (secondo Patto della Salute 2010-2012 all. B) per i quali l'attività dovrebbe essere erogata privilegiando il regime di *day hospital* e, laddove siano stati attivati i "Percorsi Ambulatoriali Complessi" (PAC), il regime ambulatoriale. Dal 2103 al 2019 si è osservata una progressiva riduzione del numero di ricoveri per radioterapia, sia in regime ordinario (-43,4% per i ricoveri di 0-1 giorno e -33,2% per i ricoveri con degenza ≥2) sia in *day hospital* (44,0%).

La degenza media per ricovero ordinario >1 giorno è risultata pari a 6 giorni, valore che risulta pressoché costante nel periodo in studio. Il numero medio di accessi per ciclo di *day hospital*, invece, è risultato pari a 12, ma si osserva una significativa contrazione a partire dal 2017. A livello regionale si evidenzia una forte eterogeneità dovuta, come detto precedentemente, sia alla diversa organizzazione sia alla diversa casistica trattata. Tra le regioni con un numero di ricoveri nel 2019 superiore a 100, la degenza media in regime ordinario varia tra le 2 giornate osservate in Basilicata e le 19 giornate della Provincia Autonoma di Trento; per il *day hospital*, gli accessi medi sono compresi tra i 3 accessi della Campania e i 25 registrati in Friuli-Venezia Giulia.

Una volta effettuata l'analisi relativa al *burden* assistenziale è stato possibile effettuare una valorizzazione dello stesso così da comprendere il fenomeno anche dal punto di vista economico e di impatto sulla spesa assistenziale.
Il costo medio a carico del SSN per un ricovero per radioterapia è risultato pari a € 2.089.

La remunerazione varia significativamente in funzione della tipologia di regime; in particolare, il rimborso per ricovero ordinario 0-1 giorno è risultato pari a € 353, a € 1.561 per il regime ordinario >1 giorno di degenza e a € 4.376 per il *day hospital*.

Nel periodo in studio, non essendoci stati aggiornamenti tariffari, non si sono registrate variazioni del valore medio dei ricoveri in regime ordinario, mentre la contrazione del numero medio di accessi per ciclo di *day hospital* evidenziata sopra, ha generato una riduzione del valore medio di circa il 28% (da € 5.073 per ciclo di *day hospital* nel 2016 a € 3.651 nel 2019). È utile sottolineare come a livello regionale si osservano differenze nel costo medio totale, generate sia dalla diversa distribuzione dei ricoveri per regime sia dalla diversa durata della degenza ordinaria e del numero di accessi in regime diurno.

Applicando poi un algoritmo di selezione basato su combinazioni di codici ICD 9 CM di diagnosi è possibile anche identificare l'attività di radioterapia relativa al trattamento dei tumori GEP-NET e dei tumori prostatici metastatici.
Nel biennio 2018-2019 sono stati ospedalizzati 776 pazienti l'anno per radioterapia relativa a diagnosi associata a tumore GEP-NET (Tabella 5), per una media annuale di 1462 ricoveri. La regione con più ricoveri annui è l'Emilia-Romagna (827), seguita da Lombardia (378) e Sicilia (128); in queste regioni è stato registrato il 91,2% dei ricoveri totali. I ricoveri ordinari con degenza inferiore ai 2 giorni rappresentano il 3,3% del totale, così come i ricoveri in *day hospital*, mentre i ricoveri ordinari con almeno 2 giorni di degenza sommano il 93,5% dei casi. La distribuzione dei ricoveri per regime è eterogenea tra le singole regioni, anche a causa della ridotta numerosità dei ricoveri. Ma il dato da sottolineare è quello relativo alla mobilità. Infatti, l'analisi della mobilità regionale evidenzia una significativa quota di ricoveri effettuati in regioni differenti da quelle di residenza, pari al 54,8% del totale nel 2018 e al 59,9% nel 2019. Le regioni con la più elevata mobilità attiva sono l'Emilia-Romagna (82,6% in media nei due anni) il Friuli-Venezia-Giulia (34,6%) e la Lombardia (32,7%), di contro, 16 regioni registrano una mobilità passiva superiore all'80,0%[2].

Con riferimento ai tumori prostatici metastatici, l'analisi, nel periodo 2018-2019, ha evidenziato 163 pazienti ricoverati per radioterapia con

diagnosi associata a tumore prostatico metastatico, per una media annuale di 241 ricoveri. La regione caratterizzata da maggiori ricoveri medi annui è la Lombardia (91), seguita da Emilia-Romagna (44) e Lazio (33). Si registra una drastica riduzione del numero dei ricoveri nel 2019 rispetto al 2018 (-50,3%), dato che dipende quasi esclusivamente dalla numerosità dei ricoveri in *day hospital*, che passano da 225 a 62, mentre i ricoveri ordinari restano costanti (97 nel 2018, 98 nel 2019).

La distribuzione per DRG evidenzia come il 22,2% dei ricoveri afferisca al DRG *"Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta"* (DRG 410), seguito da *"Neoplasie maligne dell'apparato genitale maschile con CC"* (DRG 346), 20,9% dei ricoveri e da *"Fratture patologiche e neoplasie maligne del sistema muscolo-scheletrico e tessuto connettivo"* (DRG 239) che somma il 9,2% dei ricoveri. La Radioterapia comprende il 3,7% dei ricoveri totali[3].

Conclusioni

L'analisi del flusso SDO ha permesso di descrivere l'attività ospedaliera di radioterapia in termini di volume di ricoveri per regime, durata della degenza/numero di accessi e spesa a carico del SSN. Applicando un algoritmo di selezione basato su combinazioni di codici ICD 9 CM di diagnosi è stato possibile identificare l'attività di radioterapia relativa al trattamento dei tumori GEP-NET e dei tumori prostatici metastatici. Le analisi hanno evidenziato un predominante ricorso al ricovero ordinario (degenza>1 giorno) per i tumori GEP-NET (93,5% dei ricoveri), mentre per i tumori prostatici metastatici, la maggior parte dei ricoveri per radioterapia è avvenuta in regime di *day hospital*. Per entrambe le patologie si è registrata una quota importante di mobilità interregionale; nella popolazione con tumori GEP-NET, in particolare, più della metà dei ricoveri viene effettuata in mobilità.

È emersa un forte eterogeneità nella codifica accompagnata da una altrettanto eterogenea ma diffusa mobilità. Tutto questo ci porta a riflettere sulla necessità di implementare un nuovo modello di presa in carico dei pazienti sulle base delle caratteristiche specifiche di ogni paziente e, soprattutto, con riferimento alla patologia specifica, così da garantire una corretta valorizzazione del percorso assistenziale che deve passare, a nostro parere, attraverso la definizione di DRG specifici così da permettere da una parte una corretta valorizzazione dell'attività assistenziale e dall'altra di poter effettuare una corretta Pianificazione e Programmazione sanitaria. La corretta valorizzazione deve anche considerare il passaggio dal regime di degenza ordinaria al *day hospital* e al regime ambulatoriale.

Note

1. Questo DRG è stato scelto in base alle informazioni raccolte da specialisti/esperti coinvolti.

2. Le matrici di mobilità del 2018 e 2019 evidenziano come, mentre il Friuli-Venezia-Giulia sia caratterizzato da una mobilità attiva di prossimità (pazienti provenienti principalmente dal Veneto), Lombardia e, soprattutto, Emilia-Romagna attraggono pazienti da tutta Italia. A titolo esemplificativo, dei 787 ricoveri effettuati fuori regione nel 2018, 628 sono stati registrati in Emilia-Romagna (79,8%).

3. Le matrici di mobilità del 2018 e del 2019 evidenziano come, mentre in Molise e Basilicata si osservi un fenomeno di mobilità di prossimità (si ricoverano in queste regioni pazienti residenti nelle aree confinanti), Veneto, Emilia-Romagna e Lombardia registrano ricoveri di soggetti provenienti da quasi ogni regione d'Italia.

TRASFORMARE L'INNOVAZIONE SCIENTIFICA DI VALORE IN UN NUOVO STANDARD DI CURA

In questo volume, che riprende e amplia i temi affrontati nel primo Manifesto sulla Terapia con RadioLigandi in Oncologia pubblicato nel 2021, esperti delle diverse discipline e delle Società Scientifiche coinvolte, rappresentanti delle Associazioni di Pazienti ed economisti sanitari tracciano le linee del percorso per implementare la RLT nella pratica clinica, rendendola fruibile a tutti i pazienti per i quali sia necessaria e opportuna. Attraverso un'approfondita analisi delle potenzialità presenti e future di questa strategia terapeutica e delle sfide organizzative che comporta, il Libro Bianco pone le premesse perché un'innovazione di rilievo possa essere accolta e costituisca una nuova opportunità, ma soprattutto un valore aggiunto, per i pazienti e per il Sistema Sanitario Nazionale.