

RadioLigand THERAPY

M A N I F E S T O

LA TERAPIA CON RADIOLIGANDI PER L'ONCOLOGIA

Da innovazione di valore
a nuovo standard di cura

Questo documento
raccolge i contributi e le
raccomandazioni degli esperti
del **Board Scientifico**
del progetto

RevoLuTion 
INNOVATION IN CANCER CARE

Sergio Bracarda

SIUrO - Società Italiana di Urologia Oncologica

Massimo Falconi

ITANET - Associazione Italiana Tumori Neuroendocrini

Monica Santimaria

SIFO - Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

Orazio Schillaci

AIMN - Associazione Italiana di Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare

Francesca Spada

AIOM - Associazione Italiana di Oncologia Medica

Michele Stasi

AIFM - Associazione Italiana di Fisica Medica e Sanitaria

Marcello Tucci

AIOM - Associazione Italiana di Oncologia Medica

**IL PROGETTO GODE
DEL PATROCINIO DI:**



**REDAZIONE DEI TESTI A CURA DI:
Elena Meli, Giornalista Scientifico**

**SEGRETERIA E COORDINAMENTO
EDITORIALE A CURA DI:
Daniela Lemme, RPP Italia**

Questa iniziativa è stata realizzata con il contributo non condizionante di Advanced Accelerators Applications (AAA), un'azienda del gruppo Novartis. Il processo di preparazione del documento è stato coadiuvato da RPP Italia che ha supportato il Board nelle fasi di lavoro, svolte in assoluta indipendenza. Il documento è stato validato da tutti gli autori che hanno lavorato autonomamente in ogni fase, dalla scelta dei contenuti alla redazione dei testi alle revisioni finali. I contenuti riflettono il consenso tra i Membri del Board sui temi trattati.

Il documento ha la sola finalità di promuovere una migliore conoscenza delle terapie con radiofarmaci come opzioni di

trattamento innovative nella lotta al cancro e non si riferisce a nessun farmaco specifico.

Le informazioni incluse in questo documento sulle terapie con radiofarmaci non fanno riferimento ad alcun marchio o prodotto registrato e 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.

Qualsiasi riferimento, caratteristica, dato, descrizione o esempio di terapie con radiofarmaci è stato ottenuto da informazioni pubblicamente disponibili relative a farmaci approvati dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Indice

Introduzione	PAG. 4
L'innovazione della Teragnostica	PAG. 6
Le potenzialità della Terapia con RadioLigandi (RLT)	PAG. 8

Manifesto

1	Considerare il valore aggiunto della RLT	PAG. 12
2	Creare Team Multidisciplinari per la gestione dei pazienti sottoposti a RLT	PAG. 14
3	Pianificare l'adeguamento delle infrastrutture per l'accesso alla RLT	PAG. 18
4	Delineare il modello organizzativo dei centri di erogazione della RLT	PAG. 24
5	Disegnare un quadro normativo adeguato e specifico per la RLT	PAG. 26
6	Formare e informare sul ruolo della RLT nella cura del cancro	PAG. 30
7	Predisporre misure legislative e di politica sanitaria per la RLT	PAG. 34

Introduzione

Nonostante gli innegabili progressi nelle cure, che soprattutto negli ultimi due decenni hanno visto un'accelerazione senza precedenti grazie a numerose innovazioni terapeutiche, il cancro è tuttora la seconda causa di morte nel mondo e ogni anno colpisce ben 18 milioni di persone. Con la previsione di un incremento del 60% dei pazienti entro il 2040, complici anche l'invecchiamento e l'aumento della popolazione mondiale, la lotta ai tumori resta perciò un'assoluta priorità sanitaria¹.

La sfida, oggi, si concentra soprattutto sulla ricerca di strategie terapeutiche che possano dare una risposta ai troppi malati per i quali ancora non sono disponibili alternative di cura davvero efficaci: specialmente in caso di tumori

rari o aggressivi, le opzioni di trattamento sono purtroppo molto scarse.

Si tratta di condizioni che riguardano un numero non irrilevante di italiani: nel nostro Paese ogni anno si stimano circa **89mila nuove diagnosi di neoplasie rare**, che colpiscono in media persone più giovani e comportano una sopravvivenza a cinque anni inferiore rispetto a quella di chi sviluppa un tumore più frequente; a questi si aggiungono i quasi 180mila italiani che ogni anno perdono la vita a causa di un tumore aggressivo, poco curabile con le possibilità di trattamento attualmente a disposizione.² È quindi necessario **individuare nuovi approcci** e interventi che possano migliorare non soltanto la **sopravvivenza**, ma anche la **qualità della vita** dei molti pazienti oncologici tuttora senza risposte terapeutiche adeguate.

La **RadioLigand Therapy**, o Terapia con RadioLigandi, si inserisce in questo scenario con la potenzialità per giocare un ruolo decisivo nella lotta contro numerose neoplasie. È infatti uno degli esempi più innovativi e promettenti della **medicina di precisione**, grazie alla quale si stanno individuando strategie di intervento sempre più mirate, efficaci e sicure. La conoscenza sempre più approfondita dei meccanismi biologici dei tumori e la crescente comprensione delle differenze fra cellule malate e cellule sane hanno infatti cambiato e stanno cambiando la cura del cancro, aprendo nuovi

orizzonti per farmaci che **agiscono direttamente sulle cellule tumorali** e non danneggiano quelle sane, consentendo così di **aumentare l'efficacia a fronte di una minore tossicità**. La Terapia con RadioLigandi, che associa le nuove conoscenze sulla biologia del cancro all'utilizzo di particelle radioattive molto potenti in grado di distruggere le cellule neoplastiche, ovunque si trovino, si sta dimostrando perciò una prospettiva terapeutica di estremo interesse per un ampio e crescente numero di pazienti.

Si tratta di un **metodo innovativo** che deriva dai progressi delle conoscenze in medicina nucleare e che tuttavia per sua natura richiede un'attenta pianificazione, dalle scelte di politica sanitaria all'adeguamento delle infrastrutture necessarie all'erogazione del trattamento. In Italia la Terapia con RadioLigandi è infatti già disponibile presso alcuni ospedali, ma esistono **ampi margini di miglioramento** per ottimizzarne l'impiego e per agevolarne l'adozione dove necessario, così da garantire a tutti i pazienti con un'indicazione clinica alla terapia il diritto di accedervi. Le novità della ricerca scientifica suggeriscono che la platea dei malati oncologici con le caratteristiche per trarre benefici dalla Terapia con RadioLigandi potrebbe aumentare nel prossimo futuro ed è per questo ancora più 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**.

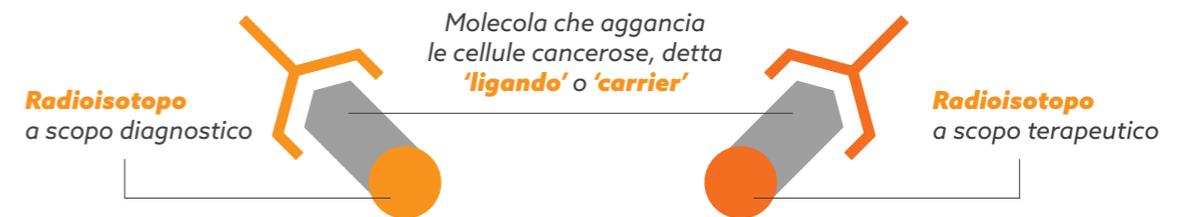
Il Manifesto per l'applicazione della Terapia con RadioLigandi in oncologia nasce perciò dalla volontà di far conoscere un'importante ma poco nota strategia terapeutica, per sensibilizzare sulle potenzialità di questa terapia nella lotta contro il cancro e per definire, grazie al contributo degli esperti delle discipline e delle Società Scientifiche coinvolte da questa innovazione, un assetto organizzativo ottimale che consenta di portarla nella pratica clinica laddove sia necessaria e opportuna. Il Manifesto, che ha l'obiettivo di stimolare un dibattito sulla realtà attuale e indicare le esigenze e le sfide del prossimo futuro, si pone perciò come uno strumento di dialogo fra clinici, pazienti e istituzioni per far sì che un trattamento avanzato ed efficace possa entrare a far parte degli standard di cura disponibili per i pazienti oncologici.

1. Fonte: Cancer Atlas 2019

2. Fonte: Airtum; AIRC; ISS

La teragnostica è un'evoluzione della medicina nucleare grazie alla quale il momento della **diagnosi e quello della terapia si integrano sequenzialmente** all'interno di un approccio promettente e innovativo come quello della medicina di precisione.

Con la teragnostica, il procedimento diagnostico e l'intervento terapeutico utilizzano infatti la stessa molecola, un cosiddetto 'carrier' in grado di legarsi specificamente e con elevata affinità soltanto alle cellule neoplastiche.



Il carrier è un vettore che può essere iniettato per via endovenosa e trasporta sul bersaglio molecolare finale radioisotopi diagnostici o terapeutici:

se infatti viene marcato con un isotopo radioattivo che può consentire un imaging molecolare con PET (Tomografia a Emissione di Positroni) o SPECT (Tomografia Computerizzata a Emissione Singola di Fotoni) rilascia radiazioni che permettono di 'mappare' le cellule malate; in alternativa, il carrier può essere associato a un radioisotopo terapeutico che tuttavia si legherà alle stesse cellule identificate in fase di diagnosi, assicurando la massima precisione ed efficacia nel rilascio delle radiazioni con la conseguente eliminazione delle sole cellule malate.

Il passo in avanti verso una medicina di precisione

La somministrazione per via endovenosa di isotopi radioattivi che si concentrano nella sede tumorale, rilasciando radiazioni e distruggendo le cellule malate, è una terapia consolidata da tempo: la prima 'terapia target' della storia è per esempio lo Iodio-131, impiegato ormai da decenni nel carcinoma della tiroide. Con la teragnostica oggi non ci si limita però ad avere come 'bersaglio' l'organo o il sito del tumore, ma è possibile riconoscere e colpire dall'interno la singola cellula neoplastica, ovunque si trovi nell'organismo.

Le caratteristiche distintive

La teragnostica **accoppia la diagnostica molecolare**

più moderna a una terapia di precisione estrema, grazie a carrier che aumentano la sensibilità e specificità diagnostica e portano il farmaco radioattivo solo dove viene identificata la malattia, con un'accuratezza senza precedenti, anche direttamente all'interno delle cellule tumorali.

Attraverso l'individuazione di carrier adeguati e la marcatura con radioisotopi differenti, la teragnostica apre perciò nuovi scenari nella medicina nucleare ed è una strategia di frontiera che consente di **indirizzare e personalizzare l'approccio terapeutico nel singolo paziente**, con una capacità di diagnosi e terapia che arriva a livello di singola cellula e che quindi diventa estremamente rilevante in situazioni come i tumori neuroendocrini, in cui la malattia può colpire molti organi diversi e non essere operabile, o in caso di metastasi.

Inoltre, la teragnostica consente di caratterizzare e differenziare la natura biologica del tumore, così da poterne ottenere una **più corretta stadiazione** e da **valutare la possibile risposta alla terapia**, selezionando così i pazienti che possono beneficiare di più del trattamento e individuando al contempo l'opzione terapeutica più efficace per ciascuno per un trattamento realmente su misura: nessuna altra strategia è infatti in grado di dire con altrettanta accuratezza e predittività se, quanto e come si potrà colpire il target tumorale ancora prima di iniziare la terapia. Evitare di sottoporre i malati a trattamenti che non sarebbero in grado di apportare reali benefici, oltre a risparmiare al paziente inutili ma assai probabili effetti collaterali, rappresenta un vantaggio per la sostenibilità economica del sistema, che può così dedicare quelle stesse risorse a chi ne trarrà effettivamente giovamento.

Le potenzialità della Terapia con Radioligandi (RLT)

La Terapia con Radioligandi (RLT) è l'evoluzione più significativa del concetto di teragnostica, un rivoluzionario approccio terapeutico reso possibile da una migliore comprensione della biologia dei tumori e dalla conseguente individuazione di bersagli molecolari per cure sempre più mirate, precise ed efficaci. La RLT veicola radiazioni direttamente e selettivamente sulle cellule malate, sfruttando differenze strutturali sulla superficie delle cellule neoplastiche stesse.

La RLT impiega composti, ovvero radiofarmaci, costituiti da due elementi:

- un **ligando**, o **carrier**, che riconosce e si lega alle sole cellule tumorali, ovunque siano presenti;
- un **radioisotopo** che svolge l'attività terapeutica, rilasciando le radiazioni che danneggiano il DNA direttamente nelle cellule tumorali su cui è stato 'trasportato' grazie al carrier.

L'approccio ha una **specificità e sensibilità senza precedenti**, tale da consentire l'**eliminazione di singole cellule tumorali, ovunque esse si trovino**:

anche per questo la RLT può essere considerata come il **paradigma della medicina personalizzata**, che affronta nel singolo paziente una malattia inevitabilmente sempre diversa da quella in chiunque altro. La natura stessa del radiofarmaco, che ha tempi di decadimento radioattivo ben definiti, impone peraltro **rigorose tempistiche di produzione e somministrazione**: il processo è avviato di volta in volta per il singolo paziente, ricorrendo a una procedura organizzativa ben strutturata e rigorosa in tutti i passaggi che portano il farmaco dall'azienda produttrice al centro erogatore. Un aspetto che se da un lato rende più complesso adottare il trattamento, dall'altro sottolinea come tutto il percorso terapeutico si attivi in funzione del singolo malato, fin dalla produzione del farmaco.

I primi campi di applicazione

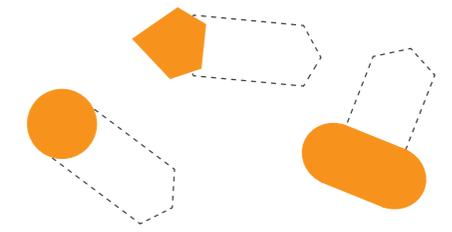
La RLT oggi è utilizzata soltanto in alcune tipologie di cancro e uno degli impieghi più innovativi è la cura dei **tumori neuroendocrini o NET**. Questi tumori, molto eterogenei, interessano infatti cellule con caratteristiche endocrine e nervose presenti in numerosi organi come polmoni, bronchi, intestino, retto, appendice, pancreas: i più diffusi si sviluppano nel tratto gastro-entero-pancreatico (GEP-NET) ed essendo quasi sempre paucisintomatici spesso alla diagnosi non sono operabili e hanno già prodotto metastasi. I NET generalmente sovra-esprimono i recettori per la somatostatina e questa caratteristica viene sfruttata dalla RLT: in questo caso, un radiofarmaco a base di Lutezio-177 agisce legandosi selettivamente a questi recettori e, con un meccanismo che l'Agenzia Italiana del Farmaco ha riconosciuto come innovativo, ha dimostrato di migliorare significativamente la sopravvivenza dei pazienti.

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

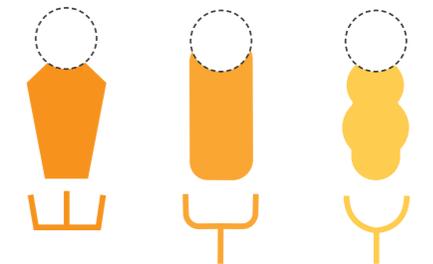
La terapia con radioligandi è una **terapia oncologica innovativa che ha le potenzialità per migliorare notevolmente la qualità della vita, rilasciando radiazioni a scopo terapeutico direttamente nelle cellule tumorali ovunque siano presenti, agendo quindi in modo mirato e preciso.**



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



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



...mentre **cambiare il ligando** può consentire di trattare diverse forme di cancro o anche altre patologie.¹⁻⁴

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





Le caratteristiche distintive

La RLT ha le potenzialità per essere impiegata in **numerose tipologie di tumori**; potrà arricchire il ventaglio di scelte terapeutiche in molte situazioni, non soltanto in tipi di cancro differenti ma anche in diversi momenti di evoluzione di uno stesso tumore, perché l'espressione dei bersagli molecolari contro cui è diretta può modificarsi nel tempo.

La capacità della RLT di agire per via sistemica, legandosi alle cellule tumorali bersaglio ovunque nell'organismo, la rendono per esempio molto utile ed efficace in caso di metastasi, quando le cellule neoplastiche si sono diffuse in sedi multiple ed è impossibile aggredirle con un approccio chirurgico o con la radioterapia sistemica: tuttora il 90% della mortalità in oncologia è ascrivibile proprio ai tumori metastatici e studi in corso, per esempio, aprono prospettive interessanti per la RLT nel trattamento del tumore alla prostata in fase metastatica, in forme resistenti o se la chemioterapia è risultata inefficace.

Il profilo di sicurezza e la tollerabilità della RLT sono elevati:

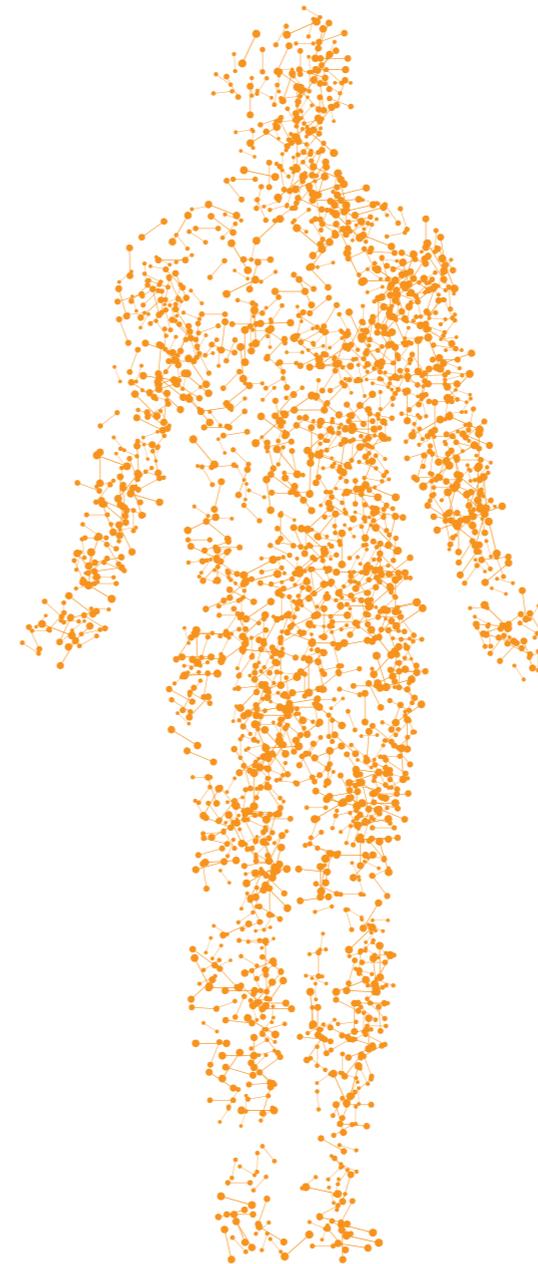
per le sue caratteristiche il radiofarmaco si lega quasi esclusivamente alle cellule malate e le radiazioni hanno effetto su aree molto circoscritte. Il radiofarmaco, inoltre, non deve essere metabolizzato per essere attivo e la sua azione ha una durata limitata che dipende dal tempo di decadimento della radioattività, diverso a seconda del radioisotopo. La scelta del radioisotopo permette quindi di modulare l'effetto che si intende raggiungere e di distruggere tutte le cellule malate con estrema precisione, preservando le aree limitrofe, agendo su tumori localizzati in aree su cui altrimenti sarebbe difficile intervenire e contenendo gli effetti collaterali, così da renderne ideale l'impiego anche in pazienti giovani in cui sia necessario limitare al massimo i danni funzionali alle strutture circostanti (si pensi al tumore alla prostata che può interessare pazienti in età relativamente non avanzata). Tutto questo si traduce in un impatto positivo sulla qualità di vita del paziente, oltre che sulla sopravvivenza.

La costruzione di sempre nuove molecole-carrier in grado di distribuirsi al meglio nell'organismo, assieme all'identificazione di ulteriori coppie di radioisotopi diagnostici e terapeutici, consentirà di ottenere azioni selettive ed effetti terapeutici sempre maggiori e sempre più personalizzati: la RLT può concretizzare in numerose patologie, per esempio nel carcinoma prostatico, l'evoluzione naturale dell'oncologia che sta andando sempre più verso un approccio mirato al singolo paziente.

Il potenziale della RLT in medicina

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

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



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

1.

CONSIDERARE IL VALORE AGGIUNTO DELLA RLT

Promuovere una migliore comprensione dell'impatto della RLT, in termini di benefici per il paziente e per la sostenibilità del sistema, **è la chiave per guidare in modo consapevole lo sviluppo futuro di questa opportunità terapeutica** e per una **pianificazione sanitaria** che la includa come parte integrante fra gli standard di cura oncologici.



// CONSIDERARE IL PORTATO DELLA RLT NELLA SUA GLOBALITÀ: approccio terapeutico innovativo, efficacia e ridotta tossicità, qualità di vita per il paziente, regime di somministrazione che consente di contenere gli accessi al sistema ospedaliero, sostenibilità.



// RIASSUMERE LA PROSPETTIVA DEL PAZIENTE, DEL CLINICO E DEL SISTEMA in elementi essenziali per valutare l'impatto clinico, economico e politico-sociale.



*I **radiofarmaci** sono medicinali e come tali devono rispondere a precisi requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia; tuttavia, è indispensabile non limitarsi a questo ma considerare il valore socio-economico di un farmaco, che lo rende del tutto diverso da qualsiasi altro prodotto industriale. Nella valutazione del valore devono perciò essere considerati elementi legati alla gestione del farmaco, dall'approvvigionamento alla somministrazione, e all'appropriatezza delle prescrizioni.*

Il Percorso da compiere

Il **valore della RLT** non si dovrà misurare soltanto sulla capacità di offrire un **approccio diverso** o sull'**efficacia in termini di sopravvivenza**, nel mantenere i pazienti liberi dalla malattia o dalla sua progressione: questa terapia ha infatti un importante impatto positivo sulla **qualità di vita grazie alla ridotta tossicità** e al **minor impegno clinico necessario per sottoporsi alle cure**, rispondendo al bisogno di sostenibilità del sistema.

La minore medicalizzazione è già evidente nei NET, per i quali la RLT attualmente prevede la degenza ospedaliera per uno, al massimo due giorni ogni sei/otto settimane per un totale di 4 cicli di terapia, a fronte di terapie quotidiane, gravate da maggiori effetti collaterali e di durata variabile e spesso non prevedibile perché in funzione della progressione della malattia. Anche la **riduzione dei costi sanitari nel tempo**, possibile grazie a un ridotto impegno delle strutture ospedaliere e a un miglior controllo di malattia, è un elemento che deve trovare spazio nella valutazione del valore aggiunto della RLT.

Grazie al diffondersi della RLT saranno disponibili

sempre più dati generati dalla pratica clinica reale e di lungo termine, che consentiranno di valutare con sempre maggior dettaglio l'effetto terapeutico e in parallelo il beneficio per il paziente e l'utilizzo di risorse: per comprovare il valore economico della RLT è comunque importante un adeguato investimento nella raccolta di dati solidi, che aiutino a stimare il rapporto costo/beneficio tenendo conto delle spese necessarie all'implementazione della RLT e del valore prodotto da questa opzione terapeutica.

Nel caso dei radiofarmaci, inoltre, diventa indispensabile una **valutazione che consideri il sistema terapeutico nel suo complesso** e non soltanto il farmaco di per sé, perché l'utilizzo ottimale non può prescindere da una gestione adeguata di tale sistema necessario all'uso del radiofarmaco stesso: la garanzia di un corretto utilizzo è infatti imprescindibile per tutelarne il reale valore, inteso anche come possibilità di contribuire alla miglior allocazione possibile delle risorse e di raggiungere l'obiettivo della sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale. //

2.

CREARE TEAM MULTIDISCIPLINARI PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A RLT

La RLT costituisce un approccio innovativo alla cura del cancro ma per sua natura rende indispensabile, ancor più di altre strategie terapeutiche, una stretta collaborazione tra clinici di diverse discipline, l'adozione di nuovi modelli organizzativi e una gestione condivisa dei pazienti. La pianificazione stessa dei percorsi di terapia è inevitabilmente resa più complessa dalle caratteristiche dei radiofarmaci, che impongono una gestione dei flussi dei pazienti attenta e adeguata: il tradizionale **Team multidisciplinare** diventa perciò ancora più necessario.



// **ISTITUZIONALIZZARE LA PRESENZA DI TUTTE LE FIGURE INDISPENSABILI** alla gestione della RLT nell'ambito di un Team Multidisciplinare, in modo da assicurare tutte le competenze necessarie.



// **FAVORIRE UNA VISIONE SOVRA-REGIONALE E NAZIONALE**, per la più ampia copertura sui territori e per ottimizzare le risorse, prevedendo centri di riferimento con tutte le expertise sulla RLT a cui centri periferici possano attingere per assicurare le competenze necessarie alla gestione del paziente quando richiesto.



I **Team multidisciplinari** sono una realtà da cui ormai non si può prescindere e sono ampiamente presenti in oncologia, benché scarsamente regolamentati; l'avvento della RLT ne impone tuttavia una revisione relativamente a questa opzione terapeutica, per assicurarsi che comprendano tutte le competenze richieste e perché sia definito un flusso nel percorso di cura ben chiaro, dalla diagnosi fino al follow up. Il Team multidisciplinare, che include **medici di diversa specializzazione e di differenti Unità Operative**, condivide i protocolli e le procedure indicate dai Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali, dalle Linee Guida e dai Documenti di Consenso, che poi possono essere adattati alle realtà locali. La presa in carico multidisciplinare è garanzia di **appropriatezza terapeutica** e di una **maggiore tempestività e coordinamento degli interventi**: i diversi professionisti non incontrano il paziente in successione, frammentando i percorsi diagnostico-terapeutici e allungando i tempi di attesa, ma lavorano e agiscono come una vera e propria équipe stabilendo i percorsi di diagnosi e cura più appropriati grazie a una visione complessiva del singolo caso.

Il Percorso da compiere

Nel caso dei NET - l'ambito che ha fatto da apripista per la terapia con radioligandi nella pratica clinica e che quindi costituisce un'esperienza da capitalizzare - le Linee Guida AIOM-ItaNET già sottolineano l'importanza di inserire il paziente appena possibile in un percorso integrato e dedicato, gestito da un Team in cui si condividano tutte le scelte terapeutiche.

La discussione di un caso clinico all'interno di un team multidisciplinare ha la finalità di **stabilire la strategia terapeutica ritenuta più opportuna tra le opzioni disponibili** (chirurgia, terapie farmacologiche, radioterapia, etc) nonché la sequenza con cui ricorrere ai

diversi trattamenti. È quindi indispensabile che ne facciano parte **tutti i professionisti in grado - per ambito di competenza e in base alla loro esperienza - di comprendere, valutare e bilanciare ogni opzione rispetto alle altre**, ognuno aggiungendo all'interno della discussione una diversa componente decisionale. Nel caso della RLT la componente tecnica peculiare rende il ruolo delle figure referenti per questi aspetti imprescindibile. Resta tuttavia altrettanto rilevante la capacità del Team di valutare la scelta terapeutica inquadrandola all'interno del percorso clinico del paziente, più articolato e complesso del singolo intervento di per sé: la garanzia di un ricorso



ottimale alla RLT deriva quindi dal confronto tra tutti i membri del Team da mettere in campo, è auspicabile, il prima possibile nella storia di malattia del paziente.

Per poter gestire al meglio la RLT i Team multidisciplinari dovranno quindi **riunire tutte le competenze indispensabili a trattare un paziente con i radiofarmaci**. In ciascuna equipe è fondamentale l'apporto di figure specifiche e competenze rese necessarie di volta in volta dai bisogni terapeutici dettati dal tipo di neoplasia (come clinici esperti di NET, gastroenterologi nel caso di tumori gastrointestinali, urologi per tumori alla prostata e così via) accanto alla presenza di figure come un Oncologo per coordinare i percorsi di cura o un Anatomopatologo per la diagnosi. E' inoltre indispensabile prevedere un **Medico Nucleare**, per la caratterizzazione della malattia in fase diagnostica e per la gestione terapeutica della RLT, e uno **specialista di Fisica Medica** che valuti la sicurezza di pazienti e operatori e la dose erogata al paziente secondo le norme radioprotezionistiche e i protocolli di ottimizzazione vigenti. Si tratta infatti di due figure imprescindibili, alle quali il Decreto Legislativo 101/2020 - che ha recepito la direttiva europea 2013/59/Euratom - demanda la responsabilità clinica (Art. 159) e dosimetrica (Art. 160) delle terapie che prevedono l'utilizzo di radiazioni.

È auspicabile definire le figure indispensabili al Team multidisciplinare per la gestione della RLT: **istituzionalizzare le componenti fondamentali** permetterà infatti di raggiungere un'ottimale corallità decisionale. La presenza nel Team multidisciplinare del **Radiofarmacista**, ad esempio, che non è al momento obbligatoria quando si utilizza un radiofarmaco, dovrebbe diventare un elemento fondamentale in questo sistema di collaborazione professionale per le sue conoscenze e competenze rispetto al radiofarmaco, sia di natura tecnica che regolatoria.

Pur essendo difficile standardizzare i ruoli a priori, sono fondamentali la collaborazione, il dialogo e l'apertura a un nuovo modello di Governance nella definizione del percorso del paziente e a nuove funzioni cliniche per ciascun specialista, chiamato a una gestione condivisa di ogni caso: il Medico Nucleare per esempio, l'unico a poter gestire la RLT, diventa il clinico che oltre a caratterizzare la diagnosi segue il trattamento in tutte le sue fasi, dalla preparazione del paziente alla gestione di eventuali effetti collaterali, individuando anche il momento in cui inserire la terapia in accordo con l'Oncologo - che rimane l'attore principale per valutare le condizioni cliniche del paziente e lo stato di avanzamento della patologia, gestendo le terapie sistemiche in una visione complessiva.

Poiché la RLT non potrà essere erogata da tutti gli ospedali, è ancora più fondamentale che i Team dei centri periferici siano messi in condizione di lavorare quanto più possibile a stretto contatto con l'expertise centrale delle strutture che potranno prendere in carico i pazienti per i trattamenti. L'ottimizzazione del Team multidisciplinare è infatti un obiettivo primario per **migliorare l'approccio terapeutico complessivo tenendo conto delle competenze e delle disponibilità degli specialisti**: convenzioni tra diversi centri (della stessa Regione o anche di Regioni diverse) potrebbero contribuire a superare l'eventuale mancanza di alcuni professionisti, considerata l'elevata specificità di alcune figure non sempre presenti in tutti i centri ospedalieri. Ne sono un esempio i Medici Nucleari, per i quali potrebbe essere ipotizzato un intervento 'a chiamata' in Centri satelliti che facciano riferimento a una struttura centrale; o anche i Radiofarmacisti, essenziali per la gestione delle attività di preparazione e le competenze regolatorie in materia di radiofarmaci ma presenti in numero non ancora adeguato a coprire le esigenze. Questo tipo di struttura organizzativa offre il vantaggio di concentrare questi professionisti nei Centri dove il bisogno clinico è maggiore - per l'ampio ricorso a prestazioni di alto livello - garantendo però allo stesso tempo la copertura di aree più ampie grazie a un **modello di reti inter-**

aziendali che prevedano la gestione di più Centri da parte di uno stesso professionista. Un modello già adottato da alcune Regioni e che potrebbe essere replicato in altre realtà. Per sostenere questo percorso, si potrebbe inizialmente procedere alla mappatura delle competenze e alla messa in comune del sapere al livello territoriale individuato, attraverso la successiva creazione di team referenti (ad es. di livello regionale) a cui le aziende possono attingere per consulenze o progetti.

In questo senso potrebbero essere ipotizzati anche **'ospedali virtuali'** che consentano ai **medici di attingere da remoto alle competenze necessarie dove queste si trovano**, quando diventa necessario nel percorso del paziente: una **visione nazionale e sovra-regionale** potrebbe individuare i Centri con Team multidisciplinari della massima esperienza nella RLT, per garantire ai pazienti di essere gestiti in una struttura a loro vicina ma al contempo di seguire un percorso con il massimo controllo di qualità e appropriatezza terapeutica. //

3.

PIANIFICARE L'ADEGUAMENTO DELLE INFRASTRUTTURE PER L'ACCESSO ALLA RLT

L'innovazione in medicina richiede un assetto organizzativo appropriato, sia in termini di risorse economiche che di infrastrutture. La complessità della RLT necessita di un indispensabile adeguamento infrastrutturale, essenziale perché possa essere garantita l'erogazione di questi trattamenti e affinché questa strategia terapeutica diventi un'opportunità di cura accessibile in maniera uniforme su tutto il territorio nazionale.



// **LA VALUTAZIONE ACCURATA** dei bisogni è alla base della programmazione per definire le necessità infrastrutturali a livello nazionale, da attivarsi con sollecitudine tenendo conto dei tempi necessari per l'implementazione della RLT nei Centri.



// **L'AMPLIAMENTO DELLA PLATEA** dei potenziali pazienti richiede un'opportuna pianificazione di risorse: la capacità ricettiva degli ospedali non deve essere un fattore limitante l'accesso alla terapia. La somministrazione in regime di Day Hospital deve essere considerata una valida opportunità per una gestione meno onerosa in termini di tempi e spazi, in grado di garantire un accesso più ampio alla RLT – fatto salvo il vincolo di radioprotezione per pazienti e operatori sanitari.

Il **Sistema Sanitario Nazionale** non è adeguatamente preparato a un'adozione della RLT in patologie che coinvolgono un ampio numero di pazienti: i **centri che erogano i trattamenti non sono equamente distribuiti** sul territorio nazionale e questo spesso costringe i pazienti a lunghi viaggi, alimentando il fenomeno della migrazione sanitaria. L'uso della RLT nei NET, già autorizzato in più di 40 Centri nazionali abilitati, fornisce la possibilità di mettersi alla prova per pianificare lo scenario ottimale per il futuro, definendo l'evoluzione del sistema grazie all'esperienza nella gestione della RLT per i NET.

Il Percorso da compiere

Le oltre 40 strutture attualmente abilitate all'erogazione della RLT nei NET possono essere sufficienti a coprire il bisogno stimato per questa patologia, dove l'opportunità del trattamento si attesta a circa il 40-50% dei casi; anche per i NET, tuttavia, sarebbe essenziale **garantire una copertura maggiormente omogenea** dei Centri attivi nel Paese, tuttora concentrati prevalentemente al Nord.

I **reparti di Medicina Nucleare**, attualmente 254 in Italia, sono ampiamente in grado di fornire le procedure di diagnostica necessarie ma **non sono tutti attrezzati per erogare la RLT, né sufficienti specialmente tenendo conto dello sviluppo di nuovi radiofarmaci terapeutici**. D'altro canto, i centri che possiedono le dotazioni adeguate per la RLT (spazi schermati per la somministrazione al paziente, vasche per il contenimento dei reflui e procedure differenziate per la gestione dei diversi radioisotopi) non sempre hanno le strumentazioni diagnostiche necessarie per supportare questa scelta terapeutica. Sul

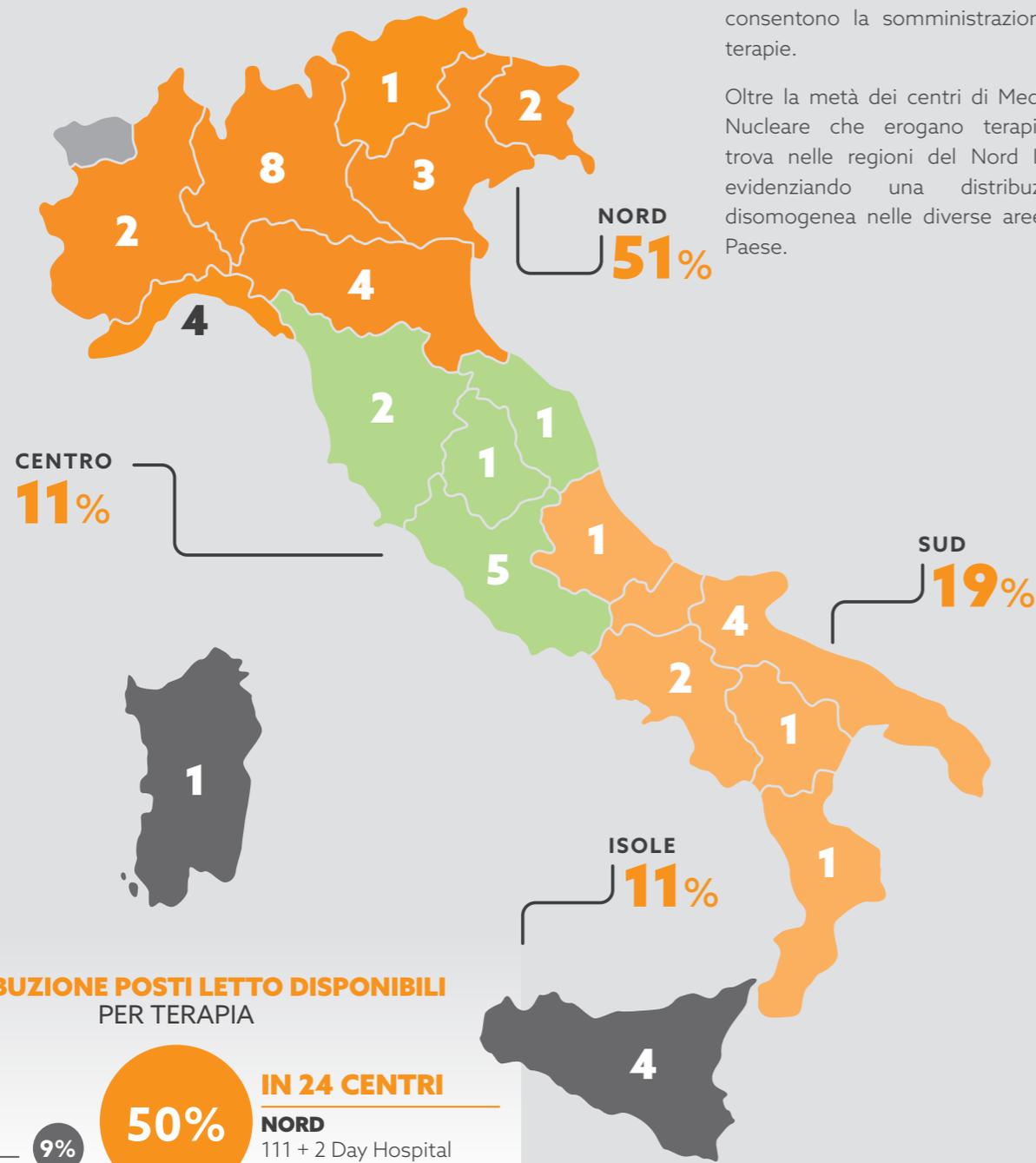
totale dei reparti di Medicina Nucleare, solo **47 centri possiedono camere di degenza protette**; in aggiunta, il totale di posti letto si ferma a 220: numeri che fanno ben capire come la capacità di erogare la terapia nel nostro Paese è insufficiente a coprire i bisogni di una platea di pazienti destinata a crescere con l'arrivo di nuove indicazioni.

Nel perseguire l'equità e la sicurezza di accesso alle cure senza trascurare al contempo una necessaria, attenta programmazione economica è perciò ipotizzabile, accanto a un potenziamento dei centri di Medicina Nucleare perché possano avere sufficiente personale e adeguati spazi di somministrazione della RLT, **una gestione dei trattamenti che assorba meno risorse - in termini di tempi e spazi dedicati - attraverso il ricorso al Day Hospital**. Questa opzione è da ritenersi percorribile e sicura: la somministrazione in regime di Day Hospital di radiofarmaci contenenti Lutezio-177, ad esempio, è già in uso in altri Paesi europei (Spagna e UK) oltre che negli USA, mentre in Italia la stessa procedura attualmente viene

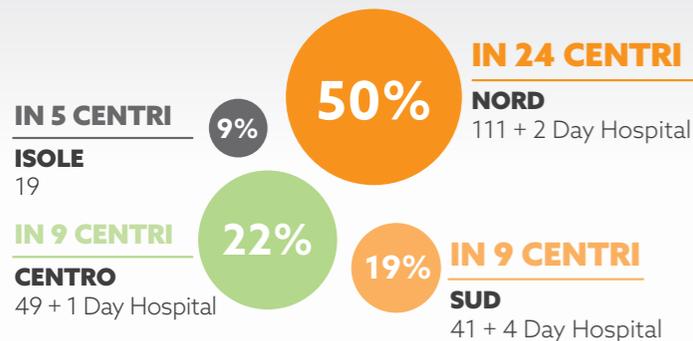
La mappa dei Centri

Dei 254 reparti di Medicina Nucleare presenti in Italia solo 47 dispongono di camere di degenza protette e quindi consentono la somministrazione di terapie.

Oltre la metà dei centri di Medicina Nucleare che erogano terapie si trova nelle regioni del Nord Italia, evidenziando una distribuzione disomogenea nelle diverse aree del Paese.



DISTRIBUZIONE POSTI LETTO DISPONIBILI PER TERAPIA



Fonte: Survey AIMN, 2020



effettuata con ricovero in degenza protetta. Il vincolo normativo che portava a questa condizione è però recentemente venuto meno: il Decreto Legislativo 101/2020 (All. XXV) specifica come non debbano ritenersi sempre indispensabili degenze protette a seguito delle terapie con radiofarmaci, prevedendo che questa scelta sia affidata alla valutazione del medico nucleare e dello specialista in fisica medica tenendo conto del radiofarmaco di volta in volta in uso e delle conseguenti necessità in termini di radioprotezione. A questo scopo, le Società Scientifiche di riferimento avranno un ruolo chiave nel dare indicazioni puntuali anche attraverso la stesura di Linee Guida già previste dallo stesso DL 101/2020 (Art. 161). Favorire l'erogazione della RLT in regime di Day Hospital o degenza ordinaria - laddove sia necessario trattenere il paziente dopo la somministrazione - pur comportando un indubbio carico di lavoro e investimento per l'adeguamento delle infrastrutture perché non si può prescindere da alcune dotazioni minime, consentirebbe un maggior accesso alle terapie da parte dei pazienti non disgiunto da una sostenibilità di sistema.

È tuttavia fondamentale una strategia di implementazione che non può essere una scelta dei singoli ospedali, ma il risultato di una **visione nazionale che derivi da un'attenta valutazione dei bisogni**, considerati nella prospettiva dei possibili avanzamenti futuri e dell'ampliamento della platea dei pazienti

per i quali la RLT potrà rivelarsi utile, così da **realizzare un equilibrio fra utilità clinica e investimento economico**. Sarà perciò importante aumentare il numero delle strutture di Medicina Nucleare e organizzarle in modo che vi siano **Centri di riferimento in ogni Regione**, individuati stimando il potenziale bacino di pazienti e le relative necessità, così da evitare la mobilità sanitaria e consentire anche ai Centri più piccoli di accedere alla RLT.

Il processo deve tener conto dei tempi inevitabilmente non brevi per l'implementazione dei risultati di questa **'mappatura dei bisogni'** a livello nazionale: dotarsi di strutture, svolgere gli step normativi e amministrativi necessari, adeguare i passaggi procedurali interni è impegno imponente in termini di tempi, costi e personale coinvolto. Da qui, un giustificato senso di urgenza a procedere in queste attività.

Assicurare fondi per l'adeguamento delle infrastrutture ospedaliere è strategico tenendo conto della **platea di potenziali pazienti che sarà più ampia in un prossimo futuro**, quando la RLT costituirà una concreta opzione di cura per patologie largamente diffuse quali il cancro alla prostata: la capacità ricettiva degli ospedali - in termini di infrastruttura, personale dedicato, adeguato sistema per la detenzione degli isotopi radioattivi e per lo smaltimento di rifiuti - non deve essere il fattore limitante l'accesso alla terapia. //

4.

DELINEARE IL MODELLO ORGANIZZATIVO DEI CENTRI DI EROGAZIONE DELLA RLT

In un futuro che prevede la possibilità di un numero crescente di pazienti trattati, è opportuno **interrogarsi sulle modalità di somministrazione della terapia e sulle procedure** che questa comporta **per trovare l'assetto ottimale nell'erogazione della cura**. La specificità e l'elevata specializzazione richiesta nella gestione del paziente porta a **identificare centri di riferimento per la RLT in base a caratteristiche oggettive**, dalla presenza di adeguate strutture per la somministrazione del radiofarmaco alla disponibilità di personale specializzato dedicato.



// FAVORIRE IL MODELLO A RETE, con strutture periferiche che possano avere accesso strutturato e semplificato alle terapie grazie alla connessione con i Centri di riferimento: un'organizzazione territoriale che assicura la possibilità di seguire il paziente nel modo più adeguato in ogni fase della malattia.



// DEFINIRE IL SETTING OPERATIVO e il regime di somministrazione ottimale, sulla base di studi clinici condotti dalle Società Scientifiche e tenendo conto delle specificità di ogni singolo radioisotopo: garantire un aggiornamento tecnologico sostenibile e allo stesso tempo adeguato alla portata della novità introdotta dalla teragnostica, che promette benefici per un ampio numero di pazienti.

*La **necessità di elementi come stanze di degenza protetta, le vasche di contenimento dei reflui, la presenza di personale dedicato** alla gestione e somministrazione dei radiofarmaci limita al momento attuale la diffusione della RLT, perché molti reparti di Medicina Nucleare non sono adeguatamente attrezzati.*

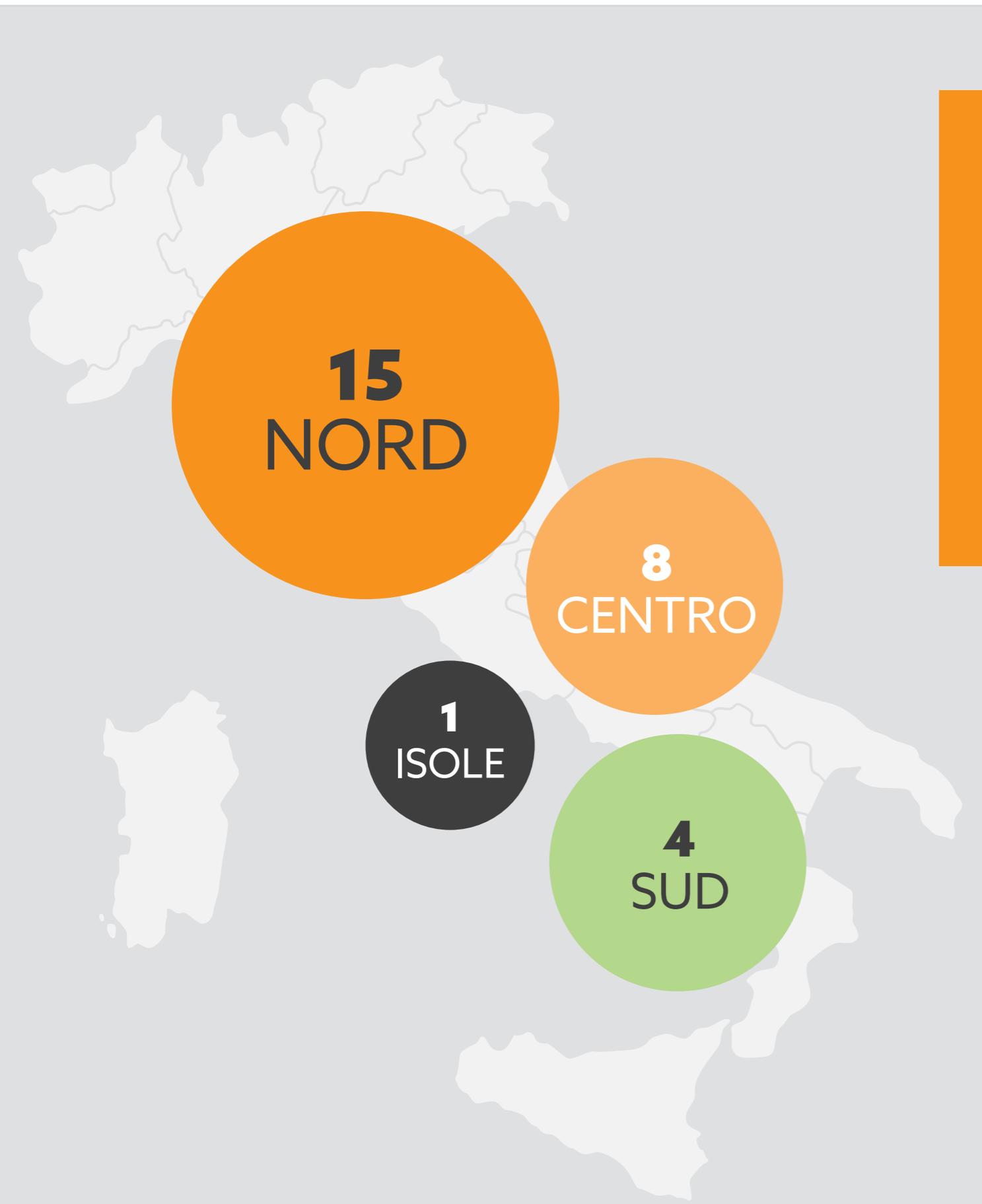
Il Percorso da compiere

Un'attenta pianificazione nazionale dei bisogni e la creazione di un modello organizzativo che preveda la collaborazione fra Centri di riferimento e strutture periferiche può essere la strada per mantenere la capillarità di accesso alla RLT sul territorio e per garantire allo stesso tempo ai pazienti equità non solo nella possibilità di sottoporsi al trattamento, ma anche nella qualità stessa della terapia: **erogare la RLT in Centri di riferimento** crea infatti un circolo virtuoso tra **sostenibilità economica e standard qualitativi elevati**, perché accorpate le competenze necessarie alla gestione del paziente significa utilizzare in maniera più efficiente le risorse e allo stesso tempo aumentare il livello di specializzazione grazie al continuo afflusso di pazienti e all'elevato numero di casi seguiti.

È perciò auspicabile inserire la RLT nel modello di rete oncologica, che collega tutti i Centri dedicati a diagnosi e terapia in modo da identificare e condividere le

migliori pratiche cliniche per ottimizzare le cure, standardizzare i protocolli e favorire la collaborazione fra Team multidisciplinari: in questo modo ogni paziente potrà essere seguito in ogni momento nel centro con la specializzazione adeguata al livello di trattamento necessario.

Il **modello di rete** è anche il più adatto a garantire la necessaria **flessibilità di scelte organizzative** in un settore in cui le innovazioni proposte dalla ricerca scientifica si susseguono molto velocemente: oggi gli isotopi impiegati in terapia richiedono la presenza di stanze di degenza protetta per il ricovero del paziente dopo il trattamento ma in un prossimo futuro potrebbe essere più appropriato gestire la RLT attraverso una presa in carico meno onerosa, come un ricovero in un letto di degenza ordinaria o in Day Hospital - anche alla luce del Decreto Legislativo che ha recentemente recepito quanto previsto dalla direttiva europea sul tema e che supera l'obbligo di ricovero in degenza protetta, affidando



15
NORD

8
CENTRO

1
ISOLE

4
SUD

Dati aggiornati a gennaio 2021

Centri attivi per la terapia con radioligandi

La **distribuzione dei centri** di Medicina Nucleare che effettuano la RLT è **fortemente polarizzata in alcune aree** del Paese.



questa decisione agli specialisti in Medicina Nucleare e Fisica Medica che ne valutano la necessità su base individuale (DL 101/2020, All. XXV), considerando gli aspetti clinici e radioprotezionistici. Tutto questo da un lato renderà maggiormente fruibile la RLT e in un più elevato numero di Centri, consentendo di sopperire ai bisogni di una più ampia platea di pazienti, dall'altro impone scelte organizzative e d'investimento improntate a una visione globale del futuro: nel medio termine dovrà essere **garantito un aggiornamento tecnologico sostenibile, ma che sia adeguato alla portata della novità introdotta dalla teragnostica.**

In quest'ottica è auspicabile identificare, in base ai bisogni terapeutici stimati su scala nazionale, i Centri di riferimento che già oggi sono dotati di tutte le infrastrutture e le figure indispensabili alla RLT o che possono essere abilitati a farlo con investimenti minimi. In questo modo si potrà creare un network forte su tutto il territorio, che opererà in collegamento con i Centri di riferimento garantendo così ovunque e a tutti i pazienti un accesso strutturato e semplificato alle terapie e alle expertise necessarie per la RLT. //

5.

DISEGNARE UN QUADRO
NORMATIVO SPECIFICO PER
I RADIOFARMACI

La recente introduzione delle terapie con radiofarmaci per la cura del cancro ha evidenziato la **necessità di adattare il processo autorizzativo e regolatorio utilizzato per le terapie convenzionali**, per garantire una valutazione della RLT e dei radioisotopi che tenga conto delle dovute differenze così come accade, ad esempio, nel caso della radioterapia o delle tecniche chirurgiche.

Nell'**attuale quadro regolatorio i radiofarmaci sono valutati come singole entità a sé stanti**, senza considerare che la stessa molecola carrier (il cosiddetto 'ligando') viene utilizzata per realizzare composti che agiscono in sequenza prima a scopo diagnostico e poi - cambiando il solo radioisotopo - a scopo terapeutico: la RLT quindi si basa su 'coppie' di molecole (per la diagnosi e per la cura) che hanno in comune lo stesso ligando e quindi la caratteristica di legarsi sempre allo stesso obiettivo cellulare.

L'innovazione scientifica ha consentito di creare 'ligandi' altamente mirati verso obiettivi specifici e sviluppare radiofarmaci con grandi potenzialità cliniche: per favorire l'accesso tempestivo a queste nuove opzioni terapeutiche, è importante la collaborazione fra gli enti regolatori e gli stakeholder al fine di definire percorsi maggiormente flessibili nei confronti dell'innovazione.

Il Percorso da compiere

Una **semplificazione dell'iter per l'autorizzazione alla produzione e all'immissione in commercio di nuovi radiofarmaci** è auspicabile: la tutela dei pazienti resta inderogabile, ma prevedere un percorso accelerato come nel caso dei farmaci orfani potrebbe migliorare l'accesso alle terapie. A titolo di esempio, sarebbe opportuno giovare delle esperienze cliniche di altri Paesi, promuovere e rafforzare l'utilizzo dei real-world data, portare avanti in parallelo in un'unica richiesta di autorizzazione la valutazione delle 'coppie teragnostiche' di prodotti per la diagnosi e la terapia di ogni specifica patologia oncologica, secondo approcci proporzionati al rischio in modo che - pur nel rispetto delle precauzioni di sicurezza - si possa garantire ai pazienti un accesso rapido e adeguato alle terapie più innovative ed efficaci. La **realizzazione di**

schede informative per ogni radiofarmaco in commercio, da rivalutare a cadenza regolare inserendo i nuovi prodotti almeno ogni due anni, potrebbe consentire di creare un elenco di prodotti diagnostici e terapeutici sempre aggiornato e al passo con la rapida evoluzione tecnologica del settore.

Dare continuità al Gruppo di Lavoro per i radiofarmaci all'interno dell'Agenzia Italiana del Farmaco potrebbe aiutare ad affrontare in maniera corretta le peculiarità della Medicina Nucleare e dei farmaci per RLT, per i quali è necessaria una cornice regolatoria che riconosca maggiormente le peculiarità di questi farmaci e sia in linea con il nuovo paradigma della medicina di precisione, assicurando allo stesso tempo sicurezza e operatività.

// SEMPLIFICARE L'ITER AUTORIZZATIVO

dei radiofarmaci, sia sul fronte dell'immissione in commercio che a scopo di ricerca: in un ambito in rapida evoluzione, contenere i tempi si rivela un fattore determinante per assicurare al paziente la possibilità di fruire dell'innovazione e per permettere alle strutture di ricerca italiane di rimanere competitive.

// ADOTTARE UN SISTEMA DI REMUNERAZIONE

della prestazione associata alla terapia coerente con il modello assistenziale richiesto per la somministrazione di ogni specifico radioisotopo. in termini di tempi e spazi, in grado di garantire un accesso più ampio alla RLT - fatto salvo il vincolo di radioprotezione per pazienti e operatori sanitari.



È opportuno anche facilitare e semplificare i percorsi e i tempi autorizzativi con **misure di supporto normativo alla ricerca scientifica** in territorio nazionale, in particolare quella innovativa – sia *profit* che *no-profit* –, per esempio emanando i decreti attuativi a cui è demandata la definizione di molti aspetti del DDL Lorenzin in materia di sperimentazioni cliniche, fra cui l'apertura all'utilizzo dei dati provenienti da studi *no-profit* per fini registrati.

Su tutto questo si innesta anche la necessità per le strutture ospedaliere coinvolte di operare in conformità alle linee guida GMP quando, nell'ambito di sperimentazioni *profit*, parte delle attività di preparazione (come la marcatura di un kit) deve essere realizzata presso le strutture stesse; ciò richiede per esempio la presenza di una

Persona Qualificata, figura istituzionalmente non presente in ospedale.

Le implicazioni di questi ritardi sono evidenti: per i pazienti italiani è pressoché impossibile accedere a studi clinici *profit* (ossia sostenuti da aziende) di Fase I, II, III che prevedono l'impiego di radiofarmaci, nonostante la presenza nel nostro Paese di strutture di Medicina Nucleare di eccellenza a livello europeo che in questo modo restano escluse da progetti di ricerca internazionali.

È altresì imprescindibile prevedere un **sistema di remunerazione della prestazione associata alla terapia che sia coerente con il modello assistenziale richiesto per la somministrazione di ogni specifico radiofarmaco**, rispecchiandone l'effettivo carico procedurale e le peculiarità. //



6.

FORMARE E INFORMARE SUL RUOLO DELLA RLT NELLA CURA DEL CANCRO

L'innovazione terapeutica possibile grazie alla RLT e il suo ruolo emergente in diverse tipologie di neoplasie e di pazienti impongono una necessaria sensibilizzazione generale, grazie alla **condivisione delle informazioni** più aggiornate in modo che sia favorita la **creazione di un contesto culturale, clinico e istituzionale che possa recepire i benefici di questa novità.**

Gli specialisti, essendo punti di riferimento per pazienti, caregiver, istituzioni e medici di famiglia, hanno inevitabilmente un ruolo determinante nel processo di informazione e sensibilizzazione.



// INFORMARE A TUTTI I LIVELLI: pazienti, medici di famiglia, decisori istituzionali, clinici.



// ISTITUIRE PERCORSI DI FORMAZIONE SPECIFICI per i professionisti sanitari chiamati ad adottare la RLT nella pratica clinica.

Il **pubblico** non conosce a sufficienza la RLT e tende a confonderla con la radioterapia classica senza distinguerne le specificità, i meccanismi d'azione, i possibili rischi e benefici. Inoltre i **pazienti**, e spesso anche alcuni clinici, hanno un pregiudizio negativo nei confronti delle sostanze radioattive: nonostante la Medicina Nucleare sia sicura e ben tollerata, tuttora la radioattività suscita paura e scarsa fiducia. Anche i **medici di famiglia**, che come primo supporto del paziente in termini di relazione e informazione potrebbero contribuire moltissimo a creare una maggior cultura sull'argomento, non sono sufficientemente formati e informati circa la RLT; lo stesso vale per molti **specialisti** che non ricorrono tradizionalmente a terapie di medicina nucleare o i **rappresentanti delle istituzioni** che necessiterebbero di continui aggiornamenti sulle nuove strategie per battere il cancro. La RLT richiede perciò un aggiornamento culturale che possa essere propedeutico a un aggiornamento strutturale.

Il Percorso da compiere

Per consentire una diffusione della RLT congrua con la portata del ruolo che potrà ricoprire nella cura dei tumori è indispensabile favorire **una maggiore formazione e informazione a tutti i livelli**, perché i **pazienti, i clinici e le istituzioni** tuttora non conoscono davvero le potenzialità di questa strategia terapeutica.

Programmi di formazione rivolti ai **medici di famiglia** potrebbero essere utili, così come il coinvolgimento del più ampio numero possibile di specialisti: in alcuni casi, per esempio i NET, un'adeguata informazione e sensibilizzazione del medico di medicina generale su questi temi diventa essenziale per riconoscere sintomi spesso aspecifici e quindi non arrivare alla diagnosi con carichi di malattia importanti.

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**: le Società Scientifiche possono contribuire molto, per esempio attraverso la stesura di Linee Guida congiunte che facciano cultura sull'efficacia della RLT e delineino condizioni di utilizzo appropriate. Potranno essere altrettanto utili: il potenziamento degli insegnamenti sulle terapie con radiofarmaci nell'ambito delle Scuole di Specializzazione; **percorsi specifici di formazione**, come accade in altri Paesi europei dove per esempio è prevista una formazione obbligatoria per intraprendere l'attività di radiofarmacista; Master o moduli formativi che rilascino una



certificazione adeguata; tirocini sulla terapia con radiofarmaci in Centri di riferimento. I radiofarmaci devono e dovranno essere impiegati solo da chi ha la massima competenza per farlo, e **istituzionalizzare il percorso formativo** sancisce definitivamente il ruolo chiave di tutte le figure professionali coinvolte in questa innovazione.

Perché la RLT non resti un'opportunità di nicchia, conosciuta e proposta solo nei grandi Centri di maggiore esperienza, è inoltre indispensabile promuoverne la conoscenza nelle strutture più periferiche:

in questo modo anche oncologi che si occupano di numerose neoplasie diverse fra loro potranno individuare correttamente i pazienti che potrebbero trarre beneficio dalla RLT e così inviarli ai Centri di Riferimento che possano erogarla.

Anche le **istituzioni e i decision makers**, infine, devono essere accompagnati verso una migliore conoscenza del valore di questa opportunità terapeutica e dei benefici per il paziente e il sistema, in modo da valutarne l'opportuno inserimento all'interno delle politiche messe in atto per il cancro. //



7.

PREDISPORRE MISURE LEGISLATIVE E DI POLITICA SANITARIA PER LA RLT

Nel tempo, l'innovazione nella cura del cancro ha richiesto politiche mirate e adeguate per garantire l'accesso dei pazienti alle nuove terapie in modo economicamente sostenibile. **Il futuro della lotta al cancro trova nella RLT un contributo determinante:** il nuovo Piano Oncologico Nazionale deve considerare l'alto potenziale della terapia con radiofarmaci, inserendo misure coerenti con gli sviluppi che la medicina ha raggiunto in questi ultimi anni.



// UN'ADEGUATA PIANIFICAZIONE COMPORTA L'INTEGRAZIONE DELLA RLT nelle politiche sul cancro, a livello nazionale e regionale.



// È INDISPENSABILE DEFINIRE UN QUADRO NORMATIVO chiaro e omogeneo per l'utilizzo dei radiofarmaci.

Mancono **sufficienti strumenti normativi** che consentano un'adeguata implementazione e istituzionalizzazione della RLT a livello nazionale, nonostante gli evidenti progressi scientifici nel settore, e politiche sanitarie che tengano conto del valore aggiunto di questa strategia terapeutica, già evidente per tumori come i NET e molto promettente per una platea di pazienti destinata ad aumentare rapidamente sotto la spinta delle innovazioni nella ricerca.

Il Percorso da compiere

Perché la RLT sia istituzionalizzata nei percorsi terapeutici e possa diventare un'alternativa di cura realmente a disposizione dei pazienti che potrebbero trarne beneficio è indispensabile che sia inserita all'interno delle politiche sul cancro, nazionali e regionali. Per farlo è indispensabile definire un **quadro normativo chiaro e omogeneo per l'utilizzo dei radiofarmaci**, che stabilisca regole condivise e adeguate per l'approvazione, i rimborsi delle prestazioni da parte del Sistema Sanitario Nazionale e che tenga conto delle tipicità della RLT, in primo luogo l'innovazione assoluta costituita dalla piena integrazione tra diagnostica e terapia e ciò che questa comporta in termini di precisione, efficacia e tollerabilità della cura.

Le nuove terapie sul cancro che hanno recentemente rivoluzionato l'approccio alla patologia richiedono la **necessità di misure specifiche e complessive**: istituzioni, rappresentanti del mondo scientifico e dei pazienti dovrebbero collaborare per stabilire un quadro normativo che tenga conto del progresso epocale compiuto nella

cura del cancro grazie a questa tecnologia. È il momento di investire sull'innovazione: negli ultimi tempi la ricerca ha prodotto un avanzamento tale che richiede la sensibilità e l'attenzione del legislatore, per dare una spinta decisiva a progredire. //

BIBLIOGRAFIA

1. Jadvar H. 2017. AJR Am J Roentgenol 209(2): 277-88
2. Haberkorn U et al. 2016. Clin Cancer Res 22(1): 9-15
3. Fahey F, Zukotynski K, Capala J, et al. 2014. Targeted radionuclide therapy: proceedings of a joint workshop hosted by the National Cancer Institute and the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. J Nucl Med 55(2): 337-48
4. Werner RA, Weich A, Kircher M, et al. 2018. The theranostic promise for Neuroendocrine Tumors in the late 2010s - Where do we stand, where do we go? Theranostics 8(22): 6088-100
5. Lapa C, Hanscheid H, Kircher M, et al. 2019. Feasibility of CXCR4-Directed Radioligand Therapy in Advanced Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Nucl Med 60(1): 60-64
6. Lymphoma Action. 2019. What is lymphoma? Available from: <https://lymphoma-action.org.uk/aboutlymphoma/what-lymphoma> [Accessed 24/07/19]
7. Salas Fragomeni RA, Amir T, Sheikhabaei S, et al. 2018. Imaging of Nonprostate Cancers Using PSMA Targeted Radiotracers: Rationale, Current State of the Field, and a Call to Arms. J Nucl Med 59(6): 871-77
8. Thundimadathil J. 2012. Cancer Treatment Using Peptides: Current Therapies and Future Prospects. J Amino Acids 2012: 13
9. Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Jadvar H, et al. 2018. PSMA Theranostics: Current Status and Future Directions. Mol Imaging 17: 1536012118776068
10. Cancer Research UK. 2018. What is melanoma? Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/melanoma/about> [Accessed 24/07/19]
11. Schottelius M, Osl T, Poschenrieder A, et al. 2017. [(177) Lu]pentixather: Comprehensive Preclinical Characterization of a First CXCR4-directed Endoradiotherapeutic Agent. Theranostics 7(9): 2350-62
12. Cancer Research UK. 2018. Myeloma. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/myeloma/about> [Accessed 24/07/19]
13. Cancer Research UK. 2017. About lung cancer. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/lung-cancer/about> [Accessed 24/07/19]
14. Shah M, Da Silva R, Gravekamp C, et al. 2015. Targeted radionuclide therapies for pancreatic cancer. Cancer Gene Ther 22(8): 375-79
15. National Health System UK. 2018. Overview: pancreatic cancer [online]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/pancreatic-cancer/> [Accessed 02/10/19]
16. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, et al. 2016. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. Circ Res 118(4): 535-46



Il Manifesto è stato sviluppato da RPP Italia sulla base dei contributi raccolti dal Board Scientifico del progetto RevoLuTion_Innovation in Cancer Care, iniziativa realizzata con il contributo non condizionante di Advanced Accelerator Applications, azienda del gruppo Novartis.



