

**PUGLIA
TERAGNOSTICA: SFIDE DI OGGI
E PROSPETTIVE FUTURE**

GIOVEDÌ 17 DICEMBRE



Claudio Zanon
Direzione Scientifica Motore Sanità

Teragnostica: attualità e futuro di una Target Therapy

Teragnostica

- Combina insieme diagnosi e terapia
- Oltre alla chemio e radioterapia, ai farmaci biologici e all'immunoterapia, c'è anche la terapia radio metabolica/recettoriale
- E' una terapia in cui si somministrano per via endovenosa degli isotopi radioattivi che si concentrano su alcune sedi tumorali
- Tale meccanismo d'azione così specifico e selettivo fa sì che questi trattamenti siano efficaci solo per alcune specifiche forme tumorali
- I 131 capostipite nel trattamento del carcinoma tiroideo metastatico (una delle consolidate target therapy come il tamoxifene)
- Tali trattamenti aprono nuovi scenari per ciò che concerne la medicina nucleare

Importanza in Oncologia della Teragnostica

- In passato queste terapie (radio metabolico recettoriali) venivano utilizzate solo per i tumori neuroendocrini (tiroide) ed oggi anche per i **NET dell'apparato gastroenterico e non solo**
- Evidenze scientifiche dimostrano che alcuni radiofarmaci di nuova generazione possono funzionare anche su altre malattie oncologiche come quelle della **prostata** (esempio con il Radio 223 dicloruro ad azione selettiva sulle metastasi ossee nei pazienti con tumore della prostata)
- Inoltre dati di ricerca pre clinica riguardanti tre coniugati del Torio sono stati impiegati in diversi tipi di tumore, come il **carcinoma mammario, il cancro della prostata e il mesotelioma.**
- **Altri radiofarmaci sono in corso di sperimentazione**

Radiofarmaci e Terapie radiometaboliche

- Lisotopo più usato è lo **iodio 131**, impiegato come ioduro sia nella terapia radiometabolica dell'ipertiroidismo sia in quella delle neoplasie tiroidee differenziate
- **Littrio 90** è utilizzato per marcare le microsfele utilizzate per la Radioembolizzazione intrarteriosa delle neoplasie primitive e delle metastasi epatiche, per la terapia radiorecettoriale dei tumori neuroendocrini con analoghi della somatostatina, nella radioimmunoterapia dei linfomi con anticorpi anti CD20 marcati e nella radiosinoviortesi (utilizzando dei colloid)
- Il **lutezio 177** è utilizzato anch'esso nella terapia radiorecettoriale dei tumori neuroendocrini.
- **Lo Stronzio 89, il Radio 223 ed i difosfonati marcati con Samario 153 e Renio 189** sono usati nella terapia radiometabolica delle metastasi ossee
- I colloid per la radiosinoviortesi possono essere marcati anche con **Renio 189** o **Erbio 169**.

I NET e la Teragnostica

- Una delle più innovative applicazioni della teragnostica è in una classe di tumori i tumori neuroendocrini (NET).
- I tumori neuroendocrini (NET) interessano un ampio numero di organi, dal polmone, ai bronchi, all'intestino, al retto, all'appendice fino al pancreas.
- I più diffusi riguardano il tratto gastro entero pancreatico (GEP NET) e si presentano il più delle volte asintomatici e con metastasi già alla diagnosi, spesso non operabili
- La sopravvivenza a 5 anni può essere bassa, e se metastatici, inferiore al 50 per cento.
- Nel nostro Paese, l'incidenza di questi tumori rari si aggira intorno ai 4 casi per 100.000 abitanti, con la tendenza a crescere all'avanzare dell'età.
- I NET del pancreas rappresentano il 22% e, dopo i NET del piccolo intestino (25%), sono i tumori più frequenti del tratto gastro entero pancreatico. Nel caso dei tumori neuroendocrini, la presenza e anzi l'iper espressione dei recettori per la somatostatina consente di sfruttarli per contrastare il tumore.

I NET e la Teragnostica

- Da anni si usa un approccio simile con i cosiddetti analoghi della somatostatina che vengono definiti 'freddi' perché non veicolano radiazioni pur essendo capaci di inibire la proliferazione della cellula con stabilità della malattia
- Ma se leghiamo ai recettori qualcosa che porta energia distruttiva questa aumenta la capacità d'azione del farmaco
- **E' quanto avviene con il lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide**
- Questo radiofarmaco utilizza sempre un analogo della somatostatina che, però, viene caricato con radiazioni distruttive ed è in grado di distruggere selettivamente le cellule tumorali primitive e metastatiche

Lutathera e i NET

- Tracciando l'attività di emissione di raggi gamma si può vedere la quantità di farmaco che si è legato alla cellula e anche quanto tenderà a spegnersi, a rimanere attiva o piuttosto a crescere.
- I risultati dello studio clinico di Fase III NETTER 1 mostrano un significativo aumento della sopravvivenza libera da malattia e della sopravvivenza generale nel gruppo di pazienti trattato con questo farmaco rispetto a quello trattato con l'analogo 'freddo' (su questi dati autorizzazione EMA)
- **"The estimated rate of progression free survival at month 20 was 65.2% (95% confidence interval [CI], 50.0 to 76.8) in the 177 Lu Dotatate group and 10.8% (95% CI, 3.5 to 23.0) in the control group. The response rate was 18% in the 177 Lu Dotatate group versus 3% in the control group (P<0.001). In the planned interim analysis of overall survival, 14 deaths occurred in the 177 Lu Dotatate group and 26 in the control group (P=0.004)"**
- AIFA ha approvato il lutezio (177Lu) oxodotreotide con indicazione per il trattamento di pazienti adulti con tumori neuroendocrini gastro entero pancreatici (GEP NET) ben differenziati, progressivi, non asportabili o metastatici, positivi ai recettori per la somatostatina e che non rispondono, o non rispondono più, agli analoghi freddi della somatostatina (approvazione a cui è stata data l'innovatività)
- Il farmaco viene somministrato per via endovenosa in ambito ospedaliero in 4 cicli con un intervallo di 6-8 settimane l'uno dall'altro dopo i quali verrà fatta una rivalutazione della malattia.



AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 11 marzo 2019

Riclassificazione del medicinale per uso umano «Lutathera», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 501/2019). (19A02096)

(GU n.75 del 29-3-2019)

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'«Agenzia italiana del farmaco»;

Visto il decreto 20 settembre 2004, n. 245 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze recante «Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma dell'art. 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326», così come modificato dal decreto 29 marzo 2012, n. 53 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze recante «Modifica al regolamento e funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), in attuazione dell'art. 17, comma 10, del decreto-legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111»;

Visti il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal Consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente, con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale è stato dato avviso nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, Serie generale, n. 140 del 17 giugno 2016;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, recante «Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche» e successive modifiche ed integrazioni;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 143, recante «Disposizioni per il riordino della dirigenza statale e per favorire lo scambio di esperienze e l'interazione tra pubblico e privato»;

Visto il decreto del Ministro della salute del 27 settembre 2016, registrato, ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo 30 giugno 2011 n. 123, dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della salute in data 4 ottobre 2018, al n. 1011, con cui il

Futuro prossimo: Efficacia Lutezio-177 e radio-223 nel ca prostata

- Un'altra tecnica molto interessante, quella che impiega il Psma , un antigene prostatico specifico di membrana, per identificare precocemente le recidive di tumore della prostata. «Anche qui possiamo usare il Psma marcato con gallio 68 per la diagnostica con Pet Tc e sempre il **Psma marcato con lutezio 177 per una terapia radionuclidica mirata. Sarà disponibile per il trattamento entro breve insieme al radio 223 con risultati promettenti**
- Uno studio retrospettivo condotto negli Usa con radio 223 ha avuto come risultato un' estensione di 21,2 mesi della sopravvivenza globale mediana dei pazienti affetti da carcinoma della prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) con metastasi ossee”.
- Risultato confermato nello studio registrativo di Fase III Alsympca
- Inoltre I dati raccolti nel registro prospettico Rotor , comprendente 300 pazienti olandesi, dimostrano che i pazienti trattati con radio 223 presentano un miglioramento della sopravvivenza globale con un profilo di sicurezza favorevole
- Un altro registro USA che ha analizzato i dati di sopravvivenza di oltre 2.500 pazienti con mCRPC sottoposti a terapia antitumorale negli USA ha evidenziato che per circa il 50% dei pazienti non c'è stato bisogno di una successiva terapia per il prolungamento della sopravvivenza.

Il futuro: il torio-227 ed altri...

- Il torio 227 è un potente radionuclide che rilascia particelle alfa ricche di energia che se legato tramite un agente chelante a una molecola target, come un anticorpo, può essere veicolato direttamente sul tumore, che viene colpito in modo altamente mirato, determinando la morte delle cellule tumorali con danni limitati al tessuto sano circostante
- Dati di ricerca pre clinica riguardanti tre coniugati del Torio sono stati impiegati in diversi tipi di tumore, come il carcinoma mammario, il cancro della prostata e il mesotelioma.
- Gli studi hanno dimostrato che, impiegando i coniugati dello zirconio 89 e i coniugati del torio 227, è possibile combinare le tecniche di imaging e le applicazioni terapeutiche attraverso l'emissione delle radiazioni alfa selettivamente su tumori che esprimono la mesotelina (mesotelioma)
- Altri due poster sul composto pre clinico HER2 coniugato del Torio supportano il possibile ruolo di questa strategia nei modelli di carcinoma mammario.

Quesiti per il Panel

- Normativa per l'uso dei radiofarmaci: a che punto siamo ?
- Le attuali strutture sono sufficienti a garantire i trattamenti per tutti gli attuali e futuri pazienti? Vi è una rete collaborativa tra i centri? E' assicurato in regione l'uso del Lutezio e vi è una programmazione dei pazienti da trattare?
- E' motivato il "decisore" sull'importanza degli investimenti per un parco tecnologico adeguato (sia dal punto di vista del numero/disponibilità che della qualità delle apparecchiature)?
- Vi è un numero adeguato di letti per la degenza protetta?
- Vi sono PDTA regionali che includono la teragnostica e quale ne è l'applicazione?
- Vi è un metodo di fornitura del radiofarmaco lineare e facilmente utilizzabile?
- Quale il ruolo dei medici nucleari nei servizi multidisciplinari?
- Quale il ruolo del farmacista ospedaliero?
- Vi è un DRG dedicato ed è remunerativo
- Quale mobilità passiva?