

Radiofarmaci e Innovazione, l'impegno della Sifo

*di Arturo Cavaliere
Presidente Sifo*

Il farmacista ospedaliero in Medicina Nucleare può essere coinvolto a diversi livelli nella gestione del radiofarmaco, dall'approvvigionamento agli aspetti regolatori fino alla preparazione e controllo di qualità, ma può anche svolgere un ruolo di supporto strategico all'interno dei gruppi multidisciplinari. A tal proposito in SIFO è presente da anni l'Area dei Radiofarmaci con la mission di collaborare con la Società Scientifica e gli interlocutori più autorevoli in tale ambito e produrre quella comune condivisione di percorsi di qualità e linee guida, orientati sempre di più alla sicurezza ed efficacia delle cure e all'innovazione che avanza.

Nel contesto della medicina di precisione e personalizzata, un'importante innovazione infatti è rappresentata dalla messa a disposizione e dallo sviluppo di nuovi radiofarmaci in grado di selezionare i pazienti in base al loro profilo genetico e dai progressi nelle tecnologie di imaging.

I radiofarmaci trovano la collocazione ideale nel cambio di paradigma proprio della medicina di precisione e della medicina personalizzata, dove la gestione del paziente è promossa dall'alterazione genetica della patologia, indipendentemente dalla sua localizzazione anatomica e dal sottotipo istologico. Selezionare la migliore terapia per un singolo paziente identificando in anticipo chi trarrà vantaggio dall'impiego di un farmaco, ha implicazioni significative particolarmente in oncologia, dove i regimi di trattamento sono spesso tossici e costosi, ma non solo. In altre parole, riduce sia il costo finanziario e il costo-opportunità di un trattamento inefficace che le probabilità di successo e i benefici sulla qualità della vita del paziente.

Grazie alla presenza nella loro composizione di un atomo radioattivo, i radiofarmaci sono in grado di agire come "sonde" specifiche dei processi biologici e quindi di visualizzare l'alterazione molecolare e/o fisiopatologica che caratterizza lo stato di malattia o di colpire in modo selettivo le cellule distruggendole, a seconda del tipo di isotopo in essi contenuto.

Se il 2-[18F]fluoro-2-deossi-D-glucosio ([18F]FDG) è stato il radiofarmaco che ha determinato gran parte della storia di successo della tomografia ad emissione di positroni (PET), la disponibilità attuale e futura di radiofarmaci in grado di visualizzare la proliferazione, l'ipossia, l'angiogenesi, l'apoptosi, l'espressione del recettore, la metastasi o la trasfezione genica, guida verso quel cambio di paradigma diagnostico e terapeutico e di gestione innovativa del tumore proprie della medicina precisione. La possibilità offerta dai radiofarmaci in virtù delle loro caratteristiche, di studiare in modo "molecolare" le funzioni metaboliche consente di fornire informazioni sulla fisiologia, la diagnosi precoce della malattia e la risposta al trattamento (attraverso il monitoraggio degli effetti del trattamento). Questo li rende degli strumenti potenti e promettenti nell'ambito del processo clinico decisionale e di pianificazione della terapia.

È esemplificativo in tal senso, come per l'approvazione da parte della Food and Drug Administration (FDA) del primo trattamento a base di un anticorpo monoclonale della malattia di Alzheimer, la selezione dei pazienti sia stata basata sulla visualizzazione in fase precoce della malattia con un radiofarmaco, il 18Fflutemetamolo, in grado di legarsi selettivamente alle placche di amiloide (caratteristica lesione della malattia di Alzheimer e di altre demenze).

L'obiettivo della medicina nucleare è quello di portarsi oltre i limiti della diagnostica e della terapia, visualizzando in modo sempre più preciso il target terapeutico, identificando i possibili pazienti che rispondono o non rispondono alla terapia, trattando in modo specifico e personalizzato quel target, ed effettuando poi un costante monitoraggio della risposta al trattamento.

In tale contesto la terapia con radioligandi o RadioLigand Therapy (RLT) rappresenta una delle sfide più innovative. Essa consiste nella possibilità di combinare l'imaging diagnostico e la terapia in un approccio "teragnostico" che prevede l'utilizzo di coppie di radiofarmaci in grado di veicolare attraverso la stessa molecola radionuclidi diagnostici o terapeutici. In pratica, la condizione patologica viene localizzata e caratterizzata attraverso il profilo biologico/molecolare mediante la somministrazione di un agente diagnostico che al contempo è anche surrogato di un agente terapeutico potenziale e che avendo le stesse caratteristiche chimiche, ha la capacità di agire, provocandone la distruzione, sulle cellule identificate nella fase diagnostica.

In questo modo è possibile la visualizzazione dei siti di accumulo in fase diagnostica per la successiva inclusione al trattamento solo dei pazienti nei quali è stata accertata la malattia. Si tratta in pratica di una strategia di cura mirata al fenotipo tumorale che consente di "identificare" i pazienti che potranno beneficiare della terapia con radiofarmaci e di individuare strategie di intervento progressivamente più mirate, efficaci, sicure e soprattutto "personalizzate" per il singolo paziente.

La RLT è già una realtà, anche se per ora destinata a un numero ristretto di tumori: il **lutezio (177LU) oxodotreotide** indicato per il trattamento di pazienti adulti con tumori neuroendocrini gastro-entero-pancreatici (GEP-NET), rappresenta il primo radiofarmaco teragnostico approvato e a cui è stata riconosciuta l'innovatività piena da parte di AIFA.

E sempre nell'ambito dei radiofarmaci innovativi va menzionato il beneficio in sopravvivenza del **radio-223 dicloruro** in pazienti affetti da carcinoma della prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) con metastasi ossee.

Nuovi ed interessanti orizzonti si stanno aprendo grazie alla imminente immissione in commercio di nuovi radiofarmaci innovativi teragnostici che avranno la capacità di orientare nel futuro prossimo le modalità di approccio alla patologia.

Moltissime aspettative vengono riposte anche sull'utilizzo di radiofarmaci capaci di legarsi a target espressivi dei numerosi check point propri della cellula tumorale e del microambiente che si associa ad essa, quali cellule dendritiche, linfociti T e macrofagi.

Grande attesa è riposta nei radiofarmaci teragnostici destinati al trattamento del carcinoma prostatico e in grado di legarsi al target antigenico iperespresso dalle cellule tumorali di tale condizione patologica (PSMA). Varie molecole in grado di legarsi a tale antigene di membrana possono essere utilizzate per produrre radiofarmaci diagnostici (Gallio68) o terapeutici (Lutezio177 e, del tutto recentemente, con Attinio225) e la prossima disponibilità di prodotti commerciali si prevede potrà cambiare gli approcci terapeutici attuali di una malattia che colpisce circa il 30% della popolazione maschile adulta.

L'identificazione di coppie di radioisotopi e la realizzazione di radiofarmaci diagnostici e terapeutici, consentirà di ottenere azioni selettive ed effetti terapeutici sempre maggiori e sempre più personalizzati: la RLT può concretizzare in numerose patologie l'evoluzione naturale dell'oncologia che sta andando sempre più verso un approccio mirato al singolo paziente.

Tuttavia, nonostante le sue potenzialità uniche, questa strategia terapeutica è ancora poco conosciuta e per portarla nella pratica clinica fra gli standard di cura disponibili per i malati, è necessario definire un assetto gestionale ed organizzativo ottimale oltre a percorsi formativi maggiormente orientati alla specificità dell'argomento e ai nuovi livelli di innovazione tecnico-scientifica-regolatoria.

L'uso clinico dei radiofarmaci teragnostici presenta delle complessità logistiche e regolatorie che richiedono l'integrazione multidisciplinare e complementare di diverse figure professionali, ciascuna con le proprie competenze e il proprio ruolo specifico per quanto riguarda la preparazione di questi medicinali, la sicurezza delle radiazioni, il trattamento ed il follow-up del paziente.

Fra questi, il farmacista ospedaliero con le competenze e la formazione adeguate a sostenere questo ruolo, riveste un ruolo chiave nell'assicurare la qualità e la sicurezza di questi medicinali, in virtù delle conoscenze tecnico-scientifiche e regolatorie.

Una delle peculiarità che contraddistingue i radiofarmaci dai medicinali convenzionali è il fatto che, per la maggior parte di quelli attualmente utilizzati nella pratica clinica, la preparazione va completata prima della somministrazione al paziente. Anche nel caso di prodotti pronti per l'uso è necessario che la dispensazione in dosi unitarie venga effettuata secondo procedure che ne garantiscano la sicurezza ed efficacia come medicinali e quindi, in ultima analisi, la qualità della cura offerta.

Con l'introduzione di radiofarmaci ad elevata specificità e selettività verso il bersaglio, la complessità delle attività e delle competenze necessarie ad assicurare l'adeguato profilo di qualità, sicurezza ed efficacia è aumentato proporzionalmente, così come le valutazioni regolatorie, di farmacovigilanza e di farmacoutilizzazione.

L'innovazione ed i radiofarmaci innovativi costituiscono una delle sfide più complesse per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN), sfida che può essere vinta soltanto a condizione che sia trovato un equilibrio tra due temi: la garanzia dei diritti dei pazienti da un lato e la sostenibilità economica della Sanità pubblica dall'altro. In tale contesto il radiofarmacista può portare un fondamentale contributo sia da un punto di vista tecnico che sulla governance della spesa sanitaria.

Da tempo SIFO sta collaborando con le principali Società Scientifiche coinvolte in questa innovazione (AIFM, AIMN, AIOM, ITANET, SIUrO) nel delineare e sollecitare le misure necessarie a favorire i cambiamenti necessari per far sì che la RLT diventi un'opzione accessibile a beneficio di tutti i pazienti che ne potranno usufruire. Allo scopo è stato istituito un Board Scientifico nato per far conoscere questa strategia terapeutica così importante, per far comprendere le sue potenzialità uniche, e per definire un assetto organizzativo ottimale che consenta di rendere disponibile a tutti i pazienti che ne potranno beneficiare questa innovativa opzione terapeutica. Il Board ha già messo a punto un Manifesto raccogliendo i contributi e le raccomandazioni degli esperti per affrontare i possibili interventi necessari all'adozione della RLT.

Inserendosi nel percorso terapeutico complessivo del paziente, in particolare in campo oncoematologico, dove si somministrano attività terapeutiche di radionuclidi che emettono radiazioni ionizzanti β e α allo scopo di distruggere le cellule tumorali, saranno necessarie competenze aggiuntive per la revisione dei profili dei pazienti e la gestione del radiofarmaco in relazione ai suoi usi, alle possibili interazioni e/o effetti avversi correlati a interventi terapeutici precedenti o concomitanti.

È proprio per cogliere le opportunità delle innovazioni portate dai radiofarmaci e fornire al farmacista coinvolto nei processi della loro gestione, che SIFO si sta impegnando ad attuare programmi di formazione attraverso i quali sarà possibile acquisire quelle competenze aggiuntive legate a 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.

Questo consentirà loro di affiancare il medico nucleare nelle scelte tecniche e cliniche in modo adeguato alla complessità della materia nonché di partecipare a pieno titolo nei gruppi multidisciplinari.

A questi temi SIFO ha anche dedicato una sessione plenaria nel corso del XLII Congresso Nazionale svoltosi a Roma: **RADIOLIGAND THERAPY: UN APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE PER GESTIRE L'INNOVAZIONE CLINICA E ORGANIZZATIVA. IL RUOLO DEL FARMACISTA**, che ha offerto l'occasione per un confronto con le istituzioni sul percorso da intraprendere per sostenere questa

innovazione con una tavola rotonda a cui hanno partecipato la Senatrice Maria Domenica Castellone e la Senatrice Sonia Fregolent della Commissione Igiene e Sanità del Senato, l'Onorevole Fabiola Bologna e l'Onorevole Roberto Bagnasco della Commissione Affari Sociali della Camera.

Il Congresso Nazionale ha rappresentato il palcoscenico ideale per portare questo tema all'attenzione di tutti i colleghi, considerata la forte rilevanza dal punto di vista scientifico così come la valenza che riveste per la nostra professione. La RLT è un tema emergente e il lavoro fatto in questo ambito in collaborazione con le altre Società Scientifiche testimonia l'impegno di SIFO a sostegno di una continua evoluzione della figura del farmacista ospedaliero e della capacità di intercettare gli ambiti di innovazione dove continuare a crescere come professionisti della sanità.