

Regione del Veneto
Coordinamento Regionale per le Attività Oncologiche (CRAO)



Rete Oncologica Veneta
Ricerca, Innovazione, assistenza

Corso Formazione Esperti di Rete-Agenas
25 gennaio 2024 –Sede del CRAO

Esperienza Gruppi di Lavoro della Rete: Radiofarmacia

Monica Santimaria
U.O.C. Medicina Nucleare
Ospedale S. Bortolo, Vicenza
AULSS 8

Perché un gruppo di lavoro regionale sui Radiofarmaci?



IL RADIOFARMACO È DIVERSO.....

E' radioattivo

- manipolazioni limitate
- limitazioni all'esecuzione di alcuni test - es. sterilità

I radiofarmaci sono generalmente prodotti iniettabili

- preparazioni sterili: devono essere preparati in condizioni asettiche
- devono essere preparati immediatamente prima della somministrazione o comunque entro un arco temporale determinato dall'emivita fisica del radionuclide che li costituisce (ad es. 6 h per ^{99m}Tc , 68 min. per ^{68}Ga)

Il medicinale è utilizzato immediatamente dopo la produzione (o poche ore dopo)

- il rilascio è effettuato prima che tutti i dati dei controlli di qualità siano disponibili (es. test di sterilità)

Limitata validità dipendente dall'emivita del radionuclide

Non possono essere fatte scorte del medicinale radioattivo



I RADIOFARMACI PER MEDICINA NUCLEARE

“Tra i radiofarmaci, quelli pronti per l'uso rappresentano il 20-30% di tutti i prodotti somministrati mentre il 70-80% sono commercializzati sotto forma di precursori, generatori di radionuclidi e kit che devono essere trasformati nel prodotto finito prima della somministrazione al paziente in una struttura sanitaria “

(De Beco et al. Radiopharmacy: some answers to questions that you ask yourself, Dialogue Hôpital, 2007).



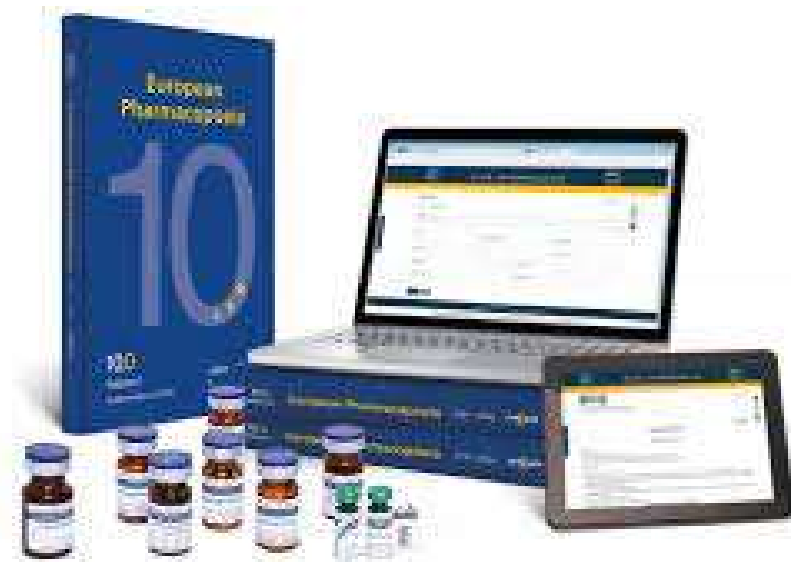
la preparazione...

la dispensazione delle
dosi personalizzate...

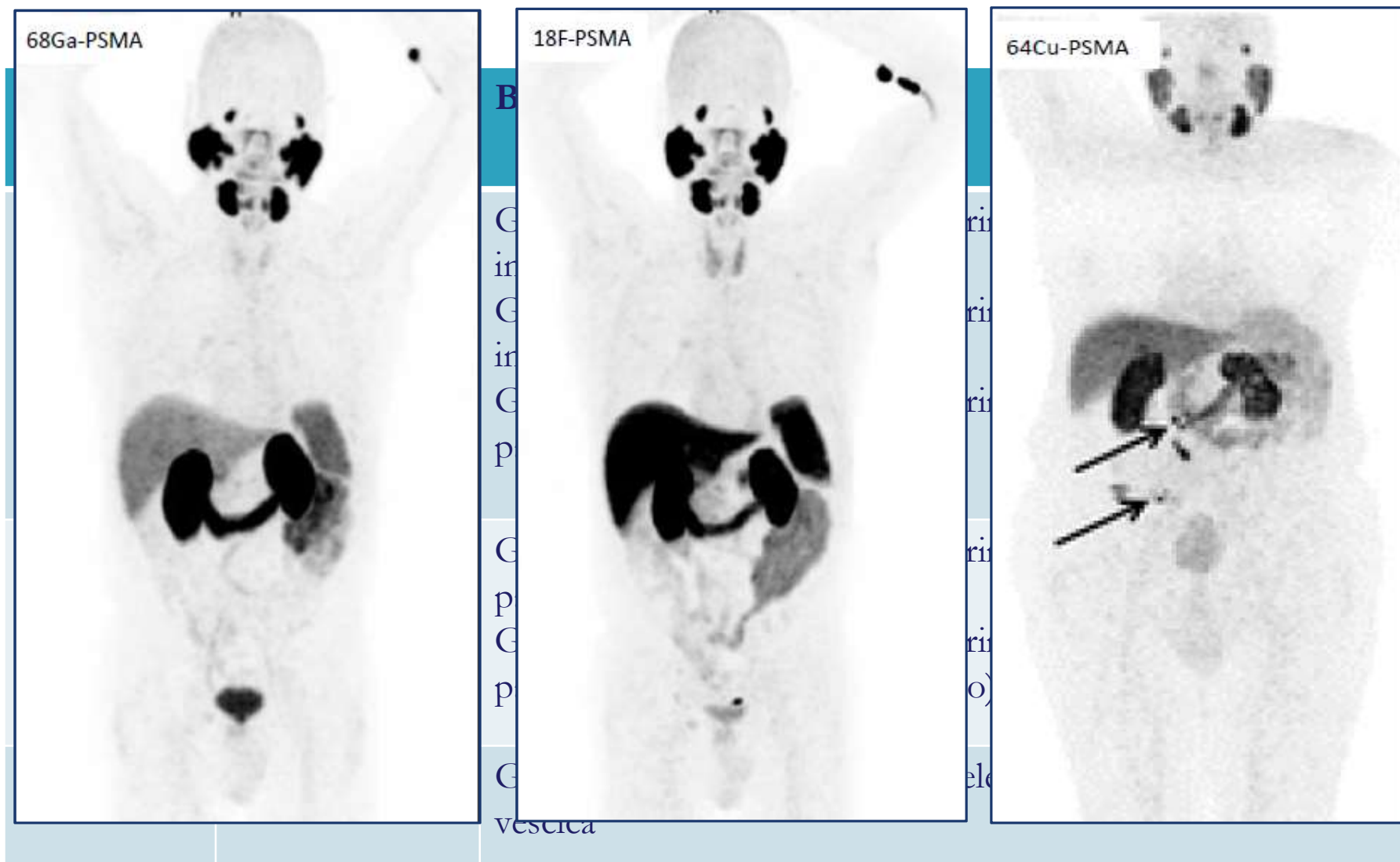
il controllo di qualità...

La Farmacopea Europea

- 2 Capitoli generali : “Table of physical characteristics of radionuclides” (5.07), “Extemporaneous preparation of radiopharmaceuticals” (5.19)
- Monografia generale “Radiopharmaceutical preparations” (0125)
- Monografia generale “Chemical Precursors for Radiopharmaceutical Preparations” (2902)
- 5 monografie di precursori radiofarmaceutici
- **75 monografie di radiofarmaci**



Radiofarmaci diagnostici per carcinoma della prostata

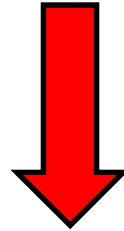


Grubmüller et al. Cancer Biother Radiopharm. 2016;31:277-286; Giese et al. JNM 2019; 60:362-368

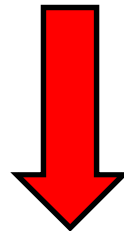
Courtesy of Prof.ssa Laura Evangelista

IL RADIOFARMACO È DIVERSO.....

La preparazione del radiofarmaco implica sempre delle **reazioni chimiche** (no ricostituzione)



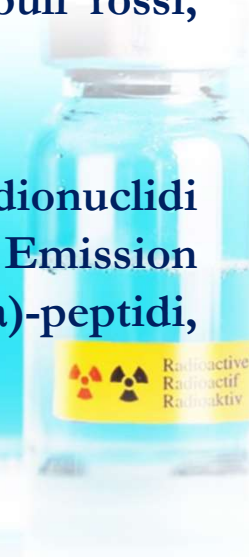
Controllo di qualità su ogni lotto prima della somministrazione al paziente



Rilascio per l'uso clinico con verifica che la preparazione sia stata eseguita in accordo alle normative applicabili, soddisfi le specifiche dei controlli di qualità previsti e ci sia corrispondenza tra dose radioattiva prevista e quanto è stato preparato

LIVELLI DI COMPLESSITA' DI UNA RADIOFARMACIA

- Dispensazione di radiofarmaci *ready-to-use*: sono richieste manipolazioni minime (es. aggiustamento/diluizione della dose). E' necessario garantire la sterilità del prodotto.
- Preparazione di radiofarmaci a partire da kit, generatori e radionuclidi con A.I.C. Questa è l'attività più comune nei reparti di medicina nucleare, con l'utilizzo di un generatore di tecnezio e la ricostituzione di kit freddi radiofarmaceutici presterilizzati. Tutte le operazioni (preparazione e dispensazione in dosi personalizzate devono essere effettuate in condizioni da garantire l'asepsi)
- Radiomarcatura di materiale autologo del paziente. Questa attività include la marcatura delle componenti cellulari e acellulari del sangue fra cui globuli rossi, piastrine e leucociti per diagnosi dei processi infettivi e infiammatori.
- Preparazioni estemporanee di radiofarmaci a partire da materie prime e radionuclidi sia per diagnosi che terapia (es. sintesi di radiofarmaci PET (Positron Emission Tomography) quali Fluorodesossi-glucosio (^{18}F) o Gallio (^{68}Ga)-peptidi, preparazione di radiofarmaci marcati con Lutezio (^{177}Lu))
- Preparazioni estemporanee di radiofarmaci per ricerca e sviluppo



IL RIFERIMENTO NORMATIVO PRINCIPALE

La produzione/dispensazione dei radiofarmaci deve essere effettuata in conformità alle indicazioni riportate nelle **NORME DI BUONA PREPARAZIONE DEI RADIOFARMACI PER MEDICINA NUCLEARE** (I Supplemento alla FU XI ed., Decreto del Ministero della Salute 30 marzo 2005) che dettano disposizioni su come tenere sotto controllo le condizioni di preparazione e controllo di qualità dei radiofarmaci in modo che ne siano garantite la qualità, la sicurezza e l'efficacia.



DECRETO DEL DIRETTORE DELLA DIREZIONE FARMACEUTICO, PROTESICA, DISPOSITIVI MEDICI n. 13 del 13 aprile 2023

Gruppo di lavoro regionale Radiofarmaci: istituzione e costituzione.

OBIETTIVI

- a. verificare il livello di attuazione delle Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci in Medicina Nucleare nelle strutture di medicina nucleare della Regione Veneto
- b. proporre azioni di miglioramento, anche attraverso la definizione di standard tecnici, organizzativi e risorse di personale qualificato
- c. fornire attività di supporto e indirizzo in merito alle Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci, anche su richiesta delle Aziende Sanitarie in materia di radiofarmaci e radiofarmacia
- d. supportare una corretta governance regionale
- e. proporre percorsi formativi

Composizione gruppo di lavoro regionale sui Radiofarmaci

- Direttore della Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici, Regione del Veneto o suo delegato (Coordinatore);
- Dott.ssa Monica Santimaria U.O.C. Medicina Nucleare AULSS 8 Berica Ospedale S. Bortolo - Vicenza (Vicecoordinatore);
- Dott. Alberto Bortolami -Coordinamento regionale per le attività oncologiche CRAO
- Dott. Marco Marcolin - UOC Medicina Nucleare Istituto Oncologico Veneto I.O.V. IRCCS Castelfranco Veneto TV
- Dott.ssa Anna Maria Saieva - Direttore Sanitario Istituto Oncologico Veneto IOV;
- Dott.ssa Marina Coppola - Direttore Farmacia Ospedaliera Istituto Oncologico Veneto IOV;
- Dott. Giancarlo Gorgoni - Direttore UOC Officina di Radiofarmacia con ciclotrone - IRCCS Sacro Cuore Don Calabria - Negrar VR
- Dott. Matteo Salgarello - direttore UOC Medicina Nucleare - IRCCS Sacro Cuore Don Calabria - Negrar VR
- Dott.ssa Lara Gallo - UOC di Fisica Sanitaria Azienda Ulss 3 Serenissima Ospedale dell'Angelo Venezia Mestre
- Dott.ssa Maria Cristina Marzola - U.O.C. Medicina Nucleare AULSS 5 Polesana Presidio Ospedaliero Santa Maria della Misericordia – Rovigo
- Dott.ssa Romina Cazzaro - Direzione Sanitaria AULSS 8 Berica Ospedale S. Bortolo - Vicenza;
- Dott.ssa Anna Radin - Direttore farmacia Ospedaliera Azienda ULSS 8 Berica;
- Prof. Diego Cecchin - Direttore UOC Medicina Nucleare Azienda Ospedale Università di Padova
- Prof.ssa Cecilia Giron - Dipartimento di Scienze Farmaceutiche e Farmacologiche Università di Padova;
- Dott. Carlo Cavedon - Direttore UOC Fisica Sanitaria Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata – Verona
- Dott. Roberto Barbazza - UOC Farmacia Ospedaliera Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona



SURVEY

Sezione A) grado di conoscenza e applicazione delle Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare (NBPRMN, D.M. del 30 marzo 2005; G.U. n. 168 del 21/07/2005 e successivi decreti di proroga);

Sezione B) tipologia di radiofarmaci preparati/utilizzati presso le Unità Operative di Medicina Nucleare;

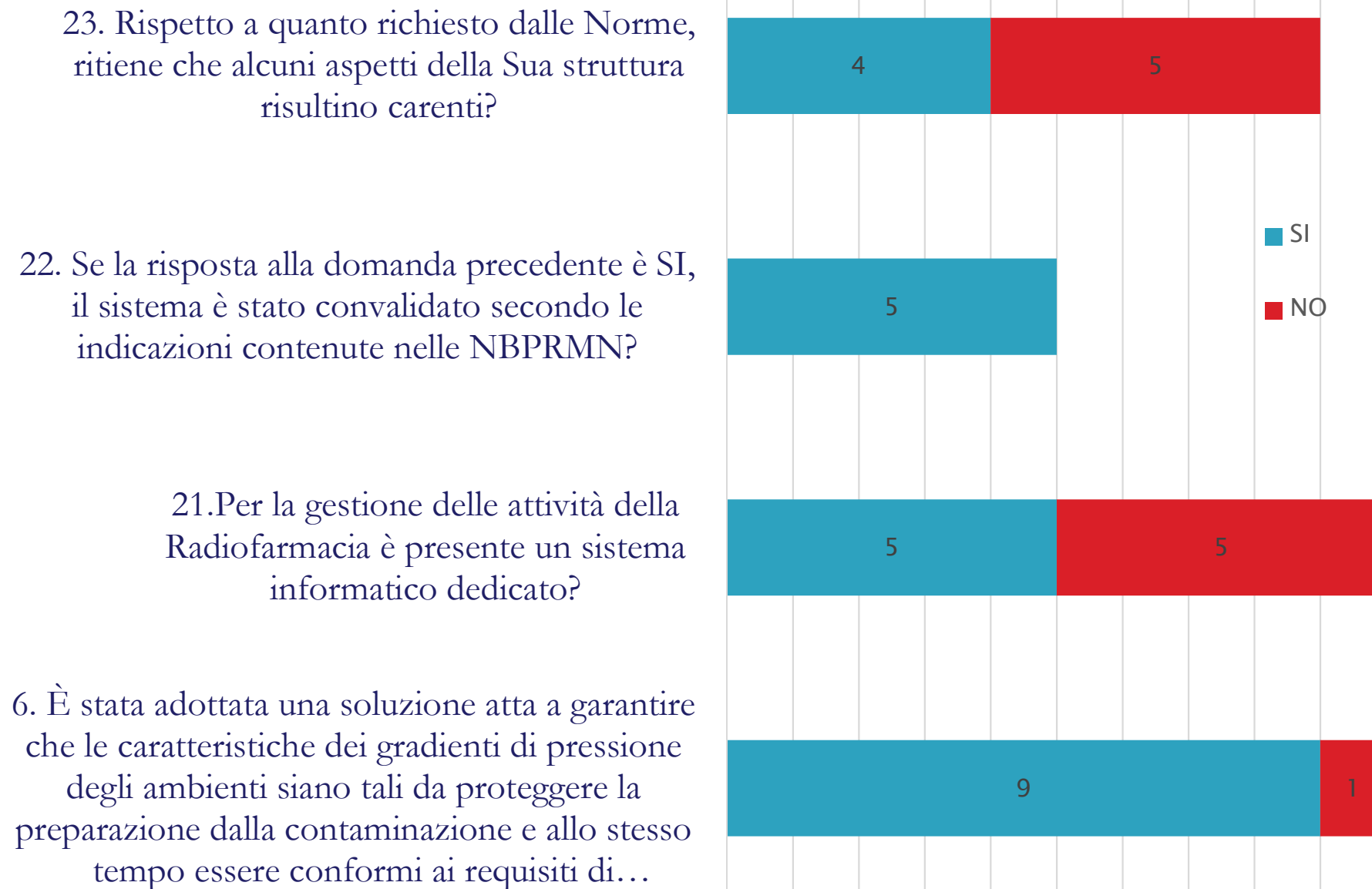
Sezione C) livello di coinvolgimento dei Farmacisti Ospedalieri presso o per le Unità Operative di Medicina Nucleare;

Sezione D) attività regolatorie e amministrative legate alla gestione e impiego dei radiofarmaci;

Sezione E) organizzazione aziendale, eventuali progettualità e altre tematiche di interesse.

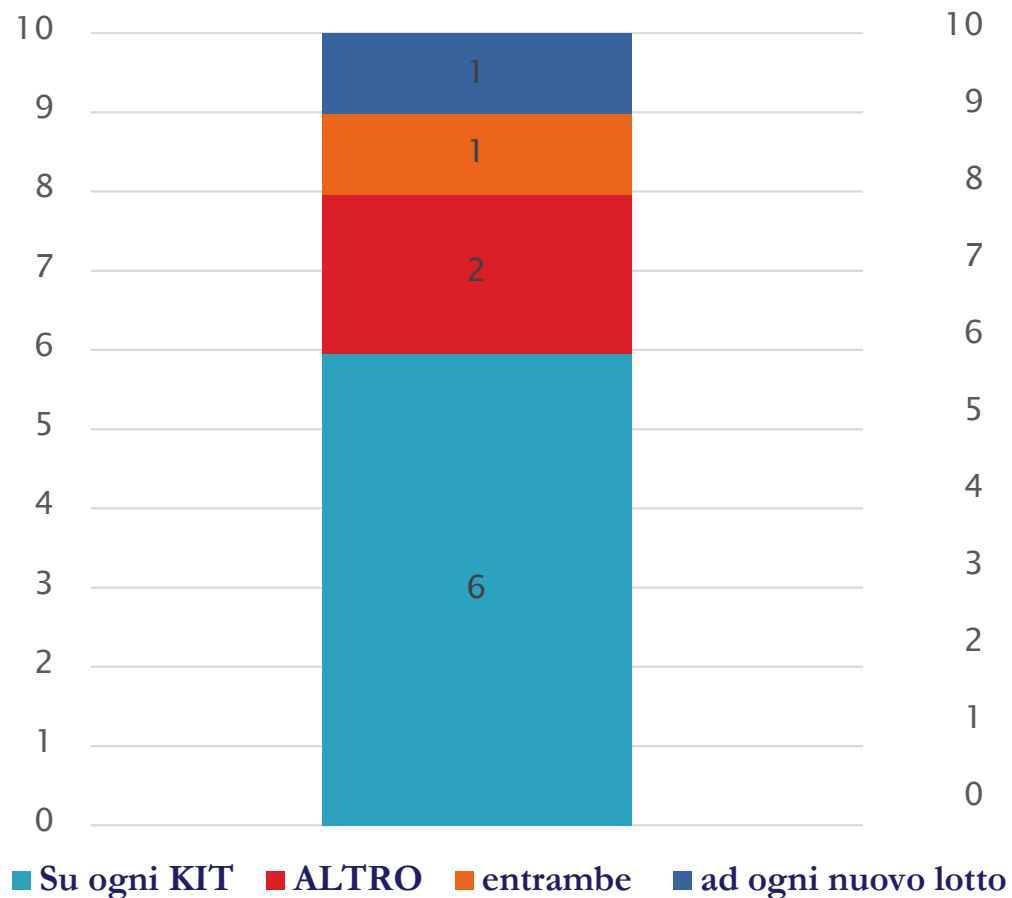
L'analisi dei dati sarà utile sia per conoscere la situazione attuale sia per raccogliere i bisogni delle Unità di Medicina Nucleare e delle radiofarmacie anche ai fini di definire un modello organizzativo che consenta l'erogazione uniforme sul territorio regionale di prestazioni di elevata qualità, efficacia e sicurezza.

SEZIONE A

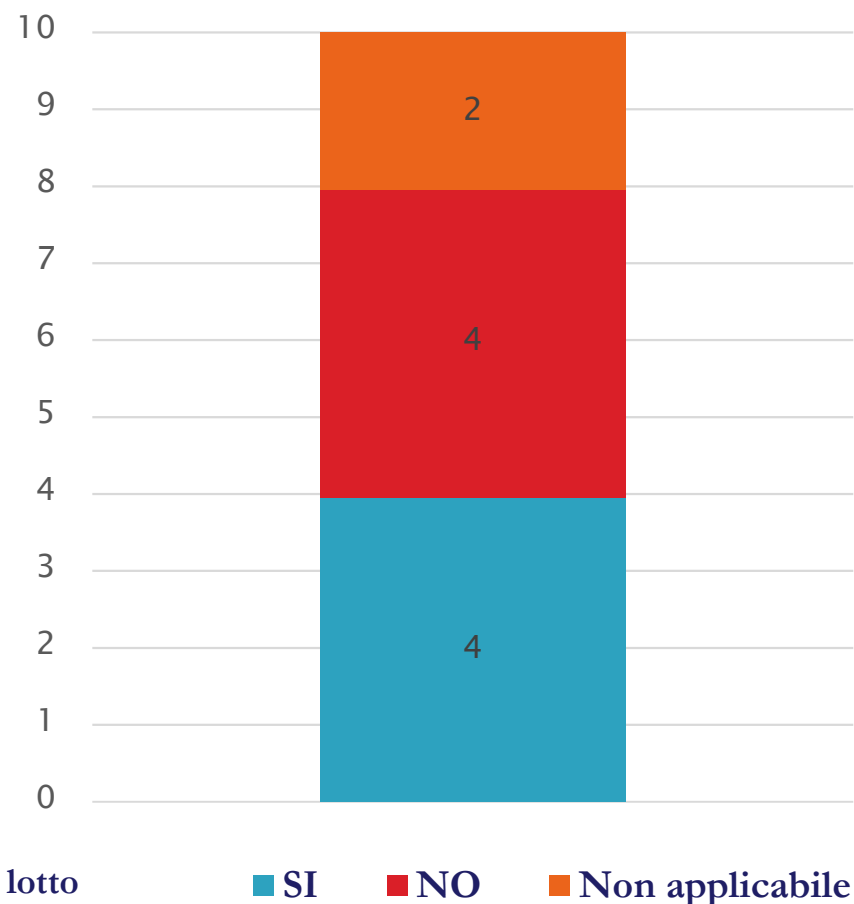


SEZIONE A

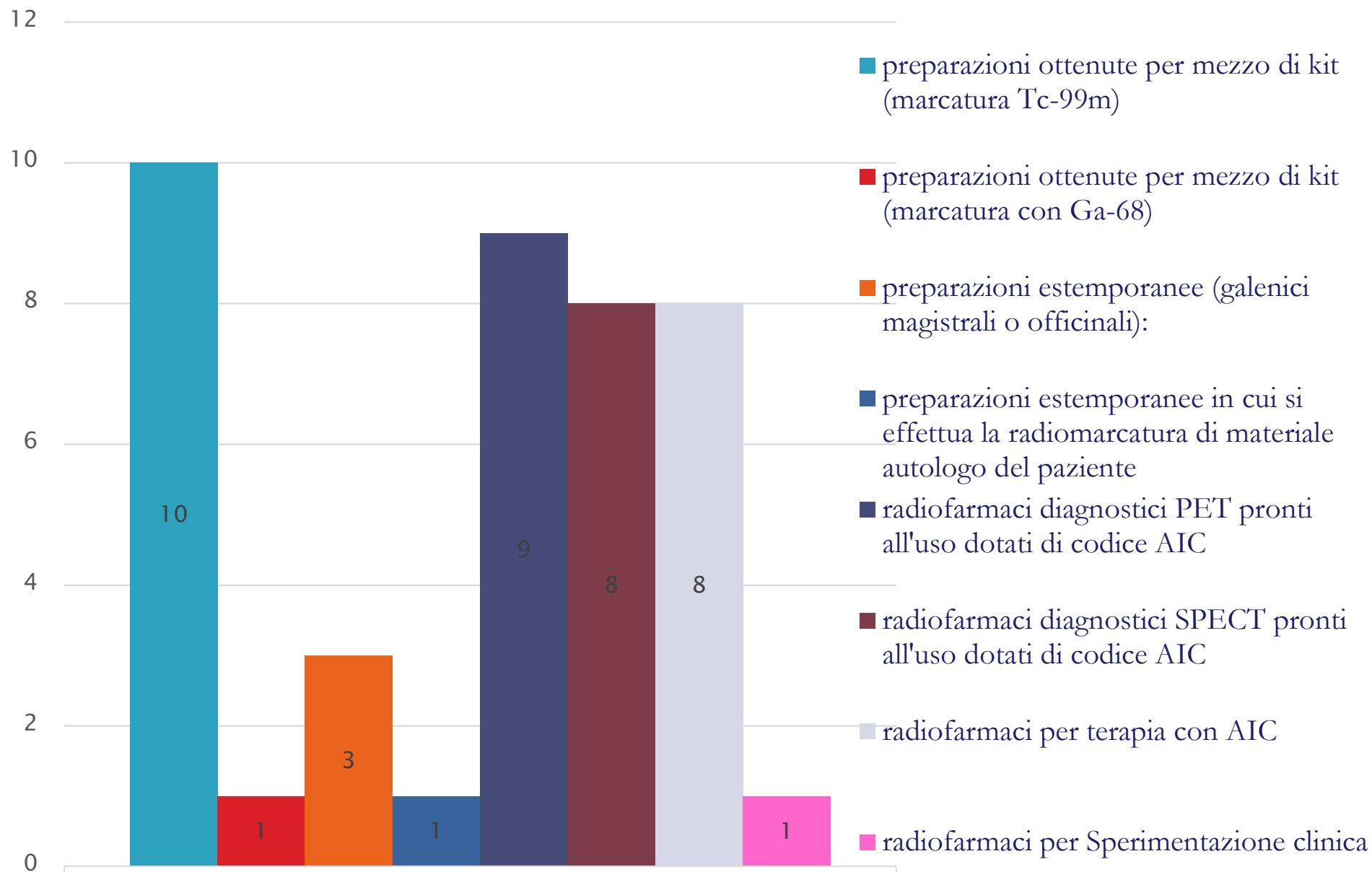
19. I Controlli di Qualità sui i radiofarmaci ottenuti per mezzo di kit (marcatura con Tc-99m, Ga-68, etc.) con quale frequenza vengono effettuati?



20. Vengono effettuati i test microbiologici (sterilità e determinazione delle endotossine batteriche) sulle preparazioni radiofarmaceutiche estemporanee prodotte dalla struttura in cui opera?

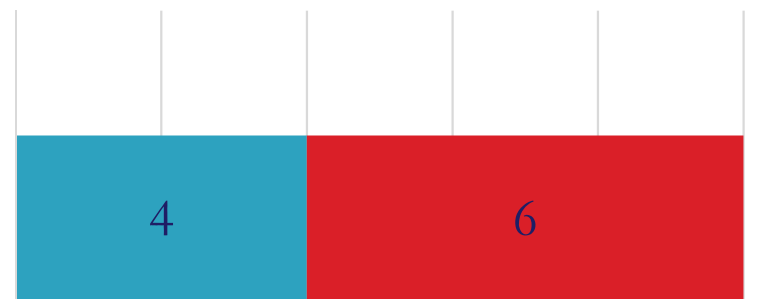


SEZIONE B

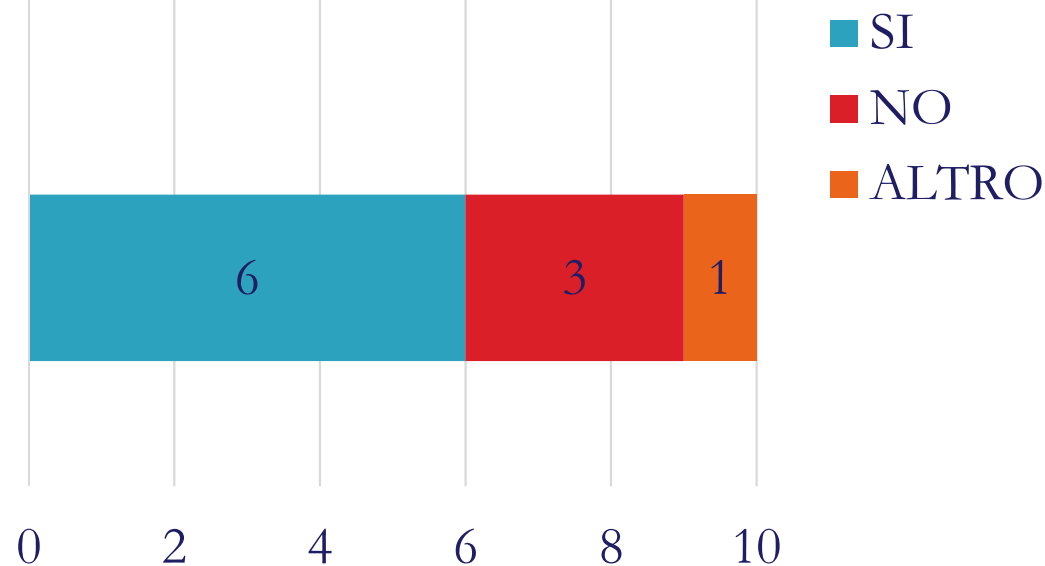


SEZIONE C

31. Il Farmacista Ospedaliero è coinvolto nelle attività quotidiane del Servizio di Medicina Nucleare?

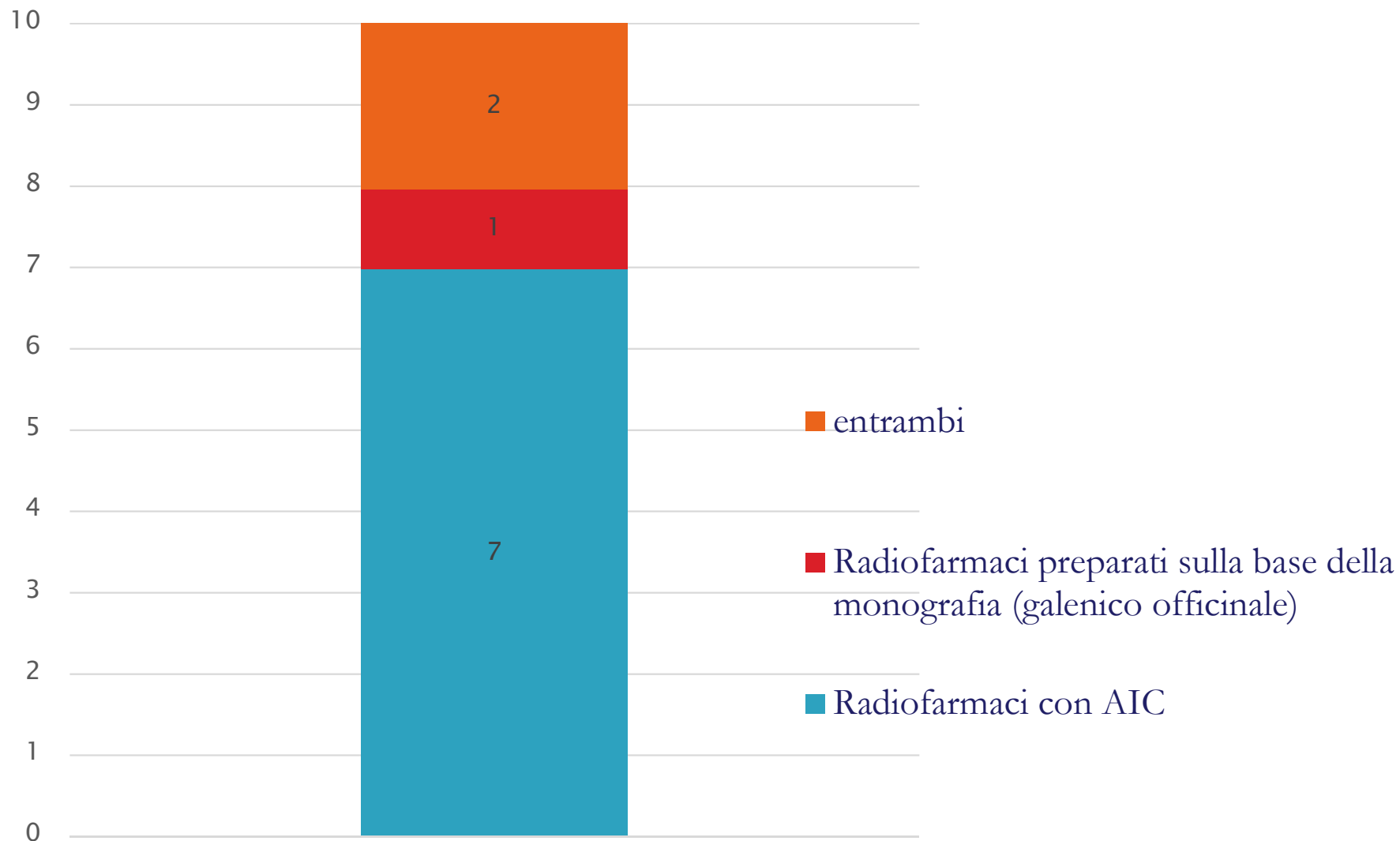


29. Il Servizio di Medicina Nucleare della struttura presso cui presta servizio è integrato con la Farmacia Ospedaliera?



SEZIONE D

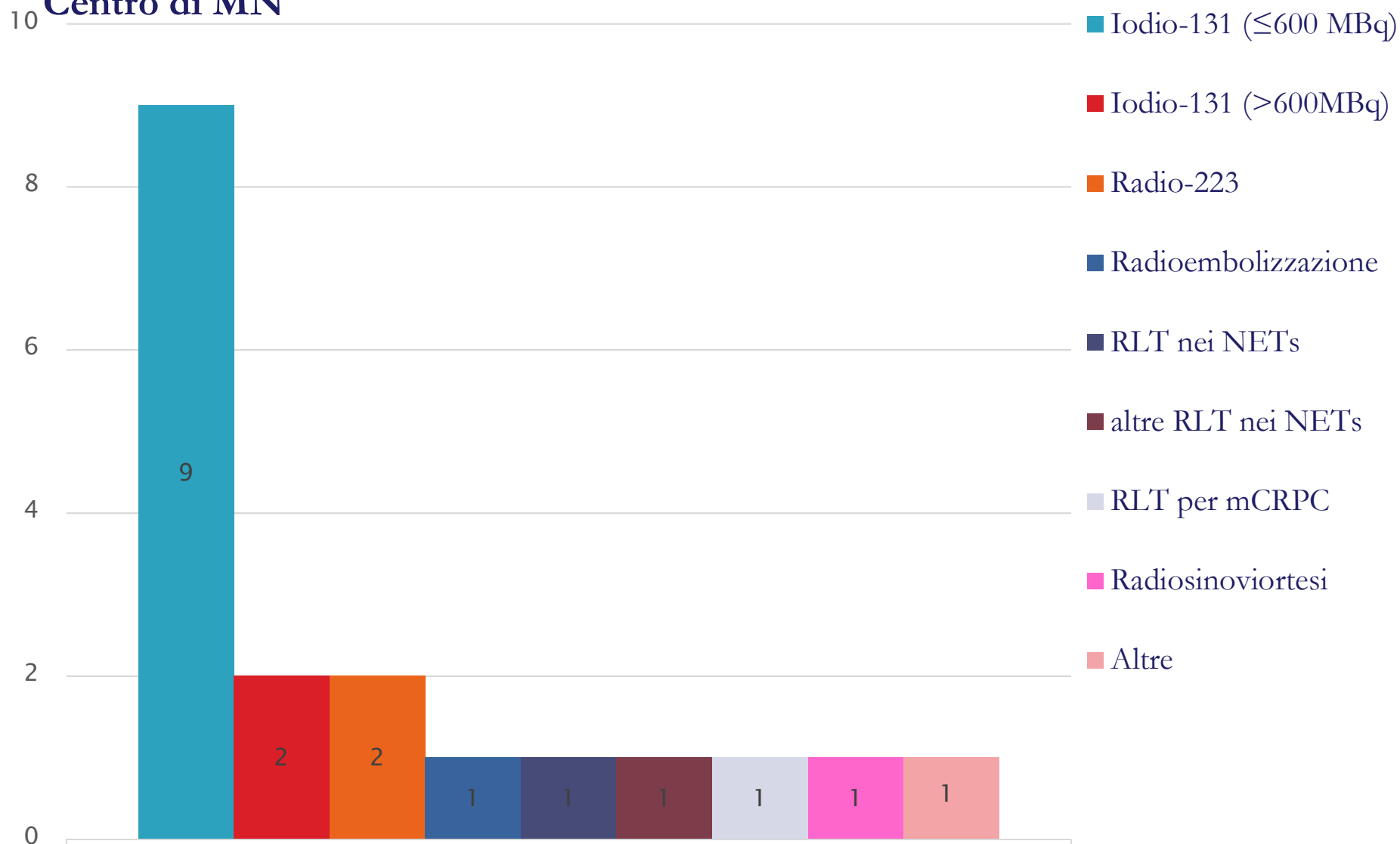
41. Alcuni radiofarmaci preparati sulla base di una monografia hanno anche un'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC). In questi casi, quale radiofarmaco si utilizza nella sua struttura?



SEZIONE E

12

57. Se SI, seleziona le terapie medico nucleari erogate attualmente nel tuo Centro di MN



CONCLUSIONI PRELIMINARI

I risultati mostrano un quadro eterogeneo dovuto principalmente alle differenze fra le strutture.

Emergono in particolare, la mancanza della presenza di un radiofarmacista, carenze in relazione al personale dedicato solo alla produzione quotidiana di radiofarmaci, difficoltà nel garantire il mantenimento della qualifica ambientale degli ambienti, l'obsolescenza di alcuni macchinari, la mancanza di piani ordinari di manutenzione e controllo, etc.

CONCLUSIONS



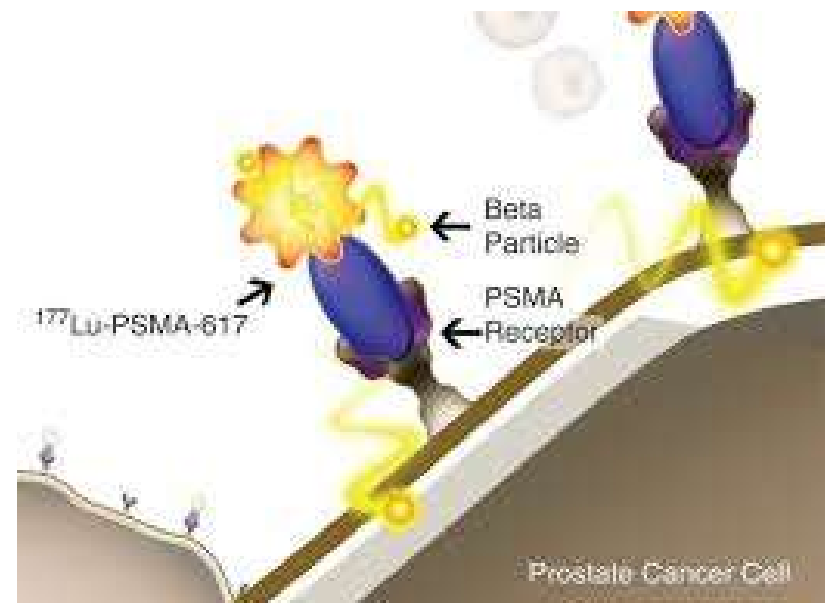
- 1.
- 2.
- 3.

RADIOLIGAND THERAPY: PLUVICTO

Lutezio (Lu-177) vipivotide tetraxetan o [177Lu]Lu-PSMA-617, è un farmaco che ha ottenuto l'approvazione EMA (9 dicembre 2022) ed AIFA (28 marzo 2023) con indicazione nel trattamento del carcinoma prostatico.

Il radiofarmaco è disponibile commercialmente in fascia Cnn, in attesa del completamento della valutazione di rimborsabilità e del negoziato sul prezzo da parte di AIFA.

Al fine di garantire il diritto all'accesso ai pazienti della regione Veneto che ne hanno l'indicazione clinica è stato ritenuto necessario condurre una valutazione economica sanitaria per gli attuali scenari organizzativi.



PLUVICTO



UFFICIO PROCEDURE CENTRALIZZATE

CLASSIFICAZIONE DI MEDICINALI PER USO UMANO AI SENSI DELL'ART. 12 COMMA 5 DEL DECRETO-LEGGE 13 SETTEMBRE 2012 N. 158 CONVERTITO NELLA LEGGE 8 NOVEMBRE 2012 N. 189

Indicazioni terapeutiche

Pluvicto, in associazione a terapia di deprivazione androgenica (androgen deprivation therapy, ADT) con o senza inibitore della via del recettore degli androgeni (androgen receptor, AR), è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) progressivo, positivo all'antigene di membrana specifico della prostata (prostate-specific membrane antigen, PSMA), che sono stati trattati con inibitore della via dell'AR e chemioterapia a base di taxani (vedere paragrafo 5.1).

Regime di fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili (OSP).

DETERMINA

La confezione del seguente medicinale per uso umano di nuova autorizzazione, corredata di numero di AIC e classificazione ai fini della fornitura:

- PLUVICTO

descritta in dettaglio nell'Allegato, che fa parte integrante del presente provvedimento, è collocata in apposita sezione della classe di cui all'art. 12, comma 5 della legge 8 novembre 2012 n. 189, denominata **Classe C (nn)**, dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità.

Il titolare dell'AIC, prima dell'inizio della commercializzazione deve avere ottemperato, ove previsto, alle condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale e deve comunicare all'AIFA - Settore HTA ed economia del farmaco - il prezzo ex factory, il prezzo al pubblico e la data di inizio della commercializzazione del medicinale.

Per i medicinali di cui al comma 3 dell'articolo 12 del decreto legislativo n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, la collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determina viene meno automaticamente in caso di mancata presentazione della domanda di classificazione in fascia di rimborsabilità entro il termine di trenta giorni dal sollecito inviato dall'AIFA ai sensi dell'articolo 12, comma 5-ter, del decreto legislativo n. 158/2012, convertito dalla legge 189/2012, con la conseguenza che il medicinale non potrà essere ulteriormente commercializzato.

RADIOFARMACO ME TOO= Lutathera

Bur n. 82 del 26/07/2019

(Codice interno: 398939)

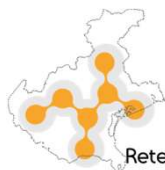
DECRETO DEL DIRETTORE GENERALE DELL' AREA SANITA' E SOCIALE n. 74 del 10 luglio 2019

Decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n. 37 del 28.3.2017 "Riconoscimento della rete dei Centri Regionali autorizzati alla prescrizione di farmaci oncologici" e successivi aggiornamenti. Aggiornamento per il farmaco lutezio (177Lu) oxodotreotide (Lutathera - Registered) indicato per il trattamento dei tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (GEPNET) ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili, positivi ai recettori per la somatostatina.

[Sanità e igiene pubblica]

Note per la trasparenza:

Si aggiorna l'elenco farmaci oncologici e relativi centri regionali autorizzati alla prescrizione di cui all'Allegato A del decreto n. 3 del 8.1.2019, a seguito della determina AIFA n. 501 del 11 marzo 2019.



Rete Oncologica Veneta
Ricerca, innovazione, assistenza



Coordinamento Regionale Attività Oncologiche – CRAO

DEFINIZIONE DEI CRITERI DI ELEGGIBILITÀ DEI CENTRI EROGATORI



Premesso che l'attuale D.Lgs. 101/20 e s.m.i. sancisce il superamento dell'obbligo di degenza protetta per le terapie medico-nucleari che non prevedano la somministrazione di radioiodio e quindi la possibilità di somministrazione del radiofarmaco Pluvicto anche in regime di Day Hospital e/o ambulatoriale, **il gruppo conviene sul fatto che in questa fase iniziale, fino alla definizione del regime di rimborsabilità e del prezzo negoziato, l'erogazione verrà comunque limitata ai centri in grado di assicurare il ricovero in degenza protetta.**

QUANTI POSTI LETTO?

NEGRAR	4
AULSS 1	NON SONO PRESENTI
AULSS 2	NON SONO PRESENTI
AULSS 3	1
AULSS 5	NON SONO PRESENTI

AULSS 8	2
1 DOLOMITI	
AULSS 9	NON SONO PRESENTI
3 SERENISSIMA	
4 VENETO ORIENTALE	
IOV	8
6 EUGANEA	
AOUIVR	NON SONO PRESENTI
9 SCALIGERA	
AOPD	NON SONO PRESENTI

Predisposizione di una scheda di prescrizione *ad hoc compilata* dall'oncologo di riferimento del paziente, in cui verranno inseriti i criteri di eleggibilità al farmaco, definiti dagli studi registrativi.



SCHEDA PRESCRIZIONE/SOMMINISTRAZIONE Farmaco CNN

Lutezio (¹⁷⁷Lu) vipivotide tetraxetan (Pluvicto)

Indicazione autorizzata

Pluvicto, in associazione a terapia di deprivazione androgenica (androgen deprivation therapy, ADT) con o senza inibitore della via del recettore degli androgeni (androgen receptor, AR), è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) progressivo, positivo all'antigene di membrana specifico della prostata (prostate-specific membrane antigen, PSMA), che sono stati trattati con inibitore della via dell'AR e chemioterapia a base di taxani.

1.	Medico Referente	
2.	Ospedale	
3.	Recapito mail	
4.	Recapito telefonico	
5.	Iniziali Paziente:	
6.	Data di Nascita:	
7.	Diagnosi:	<input type="checkbox"/> Carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione progressivo
6.	Positivo all'antigene di membrana specifico della prostata (PSMA)?	<input type="checkbox"/> Sì
6.1	Performance status secondo la scala ECOG	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
7.	Aspettativa di vita superiore a 3 mesi?	<input type="checkbox"/> Sì
8.	Il paziente è in grado di spostarsi autonomamente e/o ha caregiver affidabile per essere riaccompagnato al centro in	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sì

Si ringrazia la dott.ssa Mantoan per il materiale fornito per la predisposizione della presentazione

Grassie

CONTATTI

Monica Santimaria

monica.santimaria@aulss8.veneto.it