



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

POLICLINICO PAOLO GIACCONE

Area Provveditorato

Via Enrico Toti n°76

90128 Palermo

Telefono 091/6555500

Fax 091/6555502

OGGETTO: INDAGINE DI MERCATO PER L’AFFIDAMENTO DELLA FORNITURA DELLA COPERTURA ASSICURATIVA BIENNALE PER STUDIO CLINICO SPONTANEO “SVILUPPO DI UN PERCORSO DI TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON METASTASI OSSEE DA CARCINOMA MAMMARIO MEDIANTE LA SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA DI 223RA.CI.” A VALERE SUL PSN 2017 AZ. 6.27 CUP I74G20000060001 – RESPONSABILE SCIENTIFICO DOTT. RENATO PATRIZIO COSTA

Si intende affidare tramite un’indagine di mercato la fornitura della copertura assicurativa biennale per la responsabilità civile ai sensi di legge del Contraente/Assicurato e dell’Assicurato Aggiunto, derivante dallo svolgimento della sperimentazione, debitamente autorizzata in conformità alla normativa vigente, di formulazioni farmaceutiche e/o di pratiche e/o indagini terapeutiche per danni causati alla salute dei pazienti, lesioni personali e dei pregiudizi economici da essi derivanti, manifestatisi durante lo svolgimento della sperimentazione e, comunque, entro i termini di validità temporale della polizza.

Detta polizza dovrà operare esclusivamente in relazione ai danni che, nei termini stabiliti dal D.Lgs. 211/2003 e successivi Decreti di attuazione, che siano conseguenza diretta del trattamento con la formulazione farmaceutica e/o della pratica e/o indagine terapeutica, impiegata nella sperimentazione autorizzata o delle misure terapeutiche o diagnostiche adottate per la realizzazione della sperimentazione.

L’assicurazione dovrà essere estesa ai danni involontariamente cagionati a soggetti della sperimentazione, anche in conseguenza di un fatto accidentale imputabile a negligenza, imperizia e imprudenza.

La garanzia dovrà essere operante anche per atti dolosi commessi da personale delle quali il Contraente debba rispondere ai sensi dell’art. 2049 c.c. sempreché tali fatti non siano stati commessi con la complicità del Contraente.

La copertura che si intende attivare sarà per un numero complessivo di 30 pazienti.

La presente indagine di mercato è rivolta ad invitare gli operatori economici che fossero interessati alla procedura in questione, i quali sono chiamati a fornire contestualmente un preventivo di polizza,



**AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO PAOLO GIACCONE**

Area Provveditorato

Via Enrico Toti n°76

90128 Palermo

Telefono 091/6555500

Fax 091/6555502

avendo cura di prendere visione dell'allegato Progetto Obiettivo di Piano Sanitario Nazionale 2017 azione 6.27 - CUP I74G20000060001, che costituisce "Capitolato Tecnico".

La Compagnia Assicurativa interessata, può presentare la propria offerta/preventivo con istanza di partecipazione sottoscritta dal Legale Rappresentante o da altra persona abilitata ad impegnare l'Impresa e presentare la documentazione di seguito indicata, sul portale Appalti dell'A.O.U.P. Paolo Giaccone entro le ore 12:00 del 06 Settembre 2023 all'indirizzo PEC provveditorato@cert.policlinico.pa.it.

La documentazione dovrà essere la seguente:

1. l'indicazione del premio biennale lordo;
2. sintetica presentazione dell'impresa e dati di riferimento ed elenco delle principali forniture analoghe effettuate nell'ultimo triennio con rispettivo importo, data e destinatario.
3. Progetto Obiettivo di Piano Sanitario Nazionale 2017 azione 6.27 - CUP I74G20000060001, che costituisce Capitolato Tecnico allegato, timbrato e vidimato in ciascuna pagina, per accettazione;
4. Documentazione dalla quale si evinca che il prezzo offerto è in linea con quello praticato ad altre Pubbliche Amministrazioni;
5. Documentazione che l'operatore economico intende presentare.

Si precisa che tale indagine è finalizzata all'affidamento diretto ai sensi dell'art. 50 del D-Lgs. 36/2023 applicando il criterio del prezzo più basso.

La partecipazione non comporta oneri a carico dell'Azienda Ospedaliera ed è finalizzata ad incrementare il livello di concorrenza e rendere più trasparenti le condizioni di partecipazione alla procedura di evidenza pubblica.

Il Funzionario
Dott.ssa Susanna Zagra

Progetti Obiettivo di Piano Sanitario Nazionale 2017/2018

Linea progettuale	Reti oncologiche
Descrizione attività prevista nella scheda progettuale regionale	Sviluppo di un percorso di trattamento dei pazienti con metastasi ossee da carcinoma mammario mediante la somministrazione endovenosa di 223Ra-Cl.
Titolo del progetto	Sviluppo di un percorso di trattamento dei pazienti con metastasi ossee da carcinoma mammario mediante la somministrazione endovenosa di 223Ra-Cl.
Costo complessivo	€ 504.000,00

Descrizione della proposta progettuale

Fabbisogno

Il carcinoma mammario è la neoplasia più diagnosticata nelle donne, in cui circa un tumore maligno ogni tre (29%) è un tumore mammario. Considerando le frequenze nelle varie fasce d'età, i tumori della mammella rappresentano il tumore più frequentemente diagnosticato tra le donne sia nella fascia d'età 0-49 anni (41%), sia nella classe d'età 50-69 anni (35%), sia in quella più anziana +70 anni (22%). Il trend di incidenza del tumore della mammella in Italia appare in leggero aumento (+0,3% per anno) mentre continua a calare, in maniera significativa, la mortalità (-0,8% per anno). Analizzando le fasce di età più giovani, si osserva che nella fascia di età 35-44 l'incidenza appare stabile, ma qui la mortalità cala (-0,9% per anno). L'ampliamento della popolazione target dello screening mammografico in alcune regioni (tra cui Emilia-Romagna e Piemonte), rende ragione dell'aumento significativo dell'incidenza nella classe di età 45-49, dove peraltro la mortalità si abbassa dell'1,0%. Nella fascia di età oggetto di screening sul territorio nazionale (50-69 anni), l'incidenza e la mortalità sono stabili. Nelle ultrasessantenni si osserva una stabilità dell'incidenza e una riduzione della mortalità (-0,6%/anno). La malattia presenta un'ampia variabilità geografica, con tassi più alti, fino a 10 volte, nei Paesi economicamente più avanzati. L'incidenza del carcinoma mammario ha presentato una flessione in molte aree del mondo intorno al Duemila. La significativa riduzione di incidenza osservata negli USA nel 2003 nelle donne con età ≥50 anni, e prevalentemente per i tumori ormonoresponsivi, è stata

messa in relazione alla riduzione di prescrizioni di terapia ormonale sostitutiva in menopausa dopo la pubblicazione dei risultati dello studio WHI3 (che avevano evidenziato un'aumentata incidenza di tumori invasivi mammari e di malattie cardiovascolari con l'uso di una terapia ormonale contenente estrogeni e progestinici). In Italia tale iniziale riduzione di incidenza, considerando la minore diffusione della terapia ormonale sostitutiva tra le donne in menopausa, viene principalmente riferita all'effetto di saturazione dell'incidenza determinata dai primi round dei programmi di screening mammografico⁴, che nella seconda metà degli anni '90 hanno interessato ampie aree del Paese. Le differenze tra macro-aree osservate nel periodo 2010-2014, che confermano una maggiore incidenza al Nord (162,9 casi/100.000 donne) rispetto al Centro (141,5 casi/100.000 donne) e al Sud-Isole (127,1casi/100.000 donne), esprimono la somma dei diversi fattori in gioco, dalla diversa diffusione dello screening mammografico alle disomogeneità nella presenza dei fattori di rischio precedentemente indicati.

La sopravvivenza a 5 anni delle donne con tumore della mammella in Italia è pari all'87%. Non presenta eterogeneità elevata tra fasce di età: la sopravvivenza a 5 anni è pari al 91% nelle donne giovani (15-44 anni), 92% tra le donne in età 45-54 anni, 91% tra le donne in età 55-64, 89% tra le donne in età 65-74 anni, leggermente inferiore, 79%, tra le donne anziane (75+). Si evidenziano livelli leggermente inferiori nel Meridione: Nord Italia (87-88%), Centro (87%) e Sud (85%). La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi è pari all'80%.

Complessivamente in Italia vivono 800.000 donne che hanno avuto una diagnosi di carcinoma mammario, pari al 43% di tutte le donne che convivono con una pregressa diagnosi di tumore e pari al 24% di tutti i casi prevalenti (uomini e donne). Tra queste donne, la diagnosi è stata formulata da meno di 2 anni nel 15% dei casi, tra 2 e 5 anni nel 20%, tra 5 e 10 anni nel 26%, oltre i 10 anni nel 40%. La proporzione di questa casistica è maggiore nelle donne con età oltre i 75 anni (5.455 persone ogni 100.000 abitanti, il 17% in più della classe 60-74 e oltre il doppio rispetto alle 45-59enni) e nel Nord Italia (2.495/100.000 nel Nord-Ovest, 2.332/100.000 nel Nord-Est, 1.749/100.000 nel Centro e 1.356/100.000 nel Sud-Isole).

Il rischio di ammalare di carcinoma della mammella aumenta con

l'aumentare dell'età, con una probabilità di sviluppo di cancro al seno del 2,3% fino all'età 49 anni (1 su 43 donne), del 5,4% nella fascia di età 50- 69 anni (1 su 18 donne) e del 4,5% nella fascia di età 70-84 (1 su 22 donne). Questa correlazione con l'età potrebbe essere legata al continuo e progressivo stimolo proliferativo endocrino che subisce l'epitelio mammario nel corso degli anni unito al progressivo danneggiamento del DNA e all'accumularsi di alterazioni epigenetiche con alterazione dell'equilibrio di espressione tra oncogeni e geni soppressori.

La curva di incidenza cresce esponenzialmente sino agli anni della menopausa (intorno a 50-55 anni) e poi rallenta con un plateau dopo la menopausa, per poi riprendere a salire dopo i 60 anni. Questo specifico andamento è legato sia alla storia endocrinologica della donna sia alla presenza e alla copertura dei programmi di screening mammografico.

Sono stati identificati altri fattori di aumentato rischio.

-Fattori riproduttivi: una lunga durata del periodo fertile, con un menarca precoce ed una menopausa tardiva e quindi con una più lunga esposizione dell'epitelio ghiandolare agli stimoli proliferativi degli estrogeni ovarici; la nulliparità, una prima gravidanza a termine dopo i 30 anni, il mancato allattamento al seno.

-Fattori ormonali: incremento del rischio nelle donne che assumono terapia ormonale sostitutiva durante la menopausa, specie se basata su estroprogestinici sintetici ad attività androgenica; aumentato rischio nelle donne che assumono contraccettivi orali.

-Fattori dietetici e metabolici: l'elevato consumo di alcool e di grassi animali ed il basso consumo di fibre vegetali sembrerebbero essere associati ad un aumentato rischio di carcinoma mammario. Stanno inoltre assumendo importanza la dieta e i comportamenti che conducono all'insorgenza di obesità e di sindrome metabolica. L'obesità è un fattore di rischio riconosciuto, probabilmente legato all'eccesso di tessuto adiposo che in postmenopausa rappresenta la principale fonte di sintesi di estrogeni circolanti, con conseguente eccessivo stimolo ormonale sulla ghiandola mammaria. La sindrome metabolica è caratterizzata dalla presenza di almeno di tre dei seguenti fattori: obesità addominale, alterato metabolismo glicidico (diabete o prediabete), elevati livelli dei lipidi (colesterolo e/o trigliceridi) e ipertensione arteriosa. La sindrome metabolica aumenta il rischio

di malattie cardiovascolari ma anche di carcinoma mammario: si suppone che nei soggetti con sindrome metabolica esista infatti una resistenza all'insulina a cui l'organismo reagisce aumentando i livelli di insulina. L'insulina agisce sul recettore di membrana del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1R), attivando le vie del segnale intracellulare fondamentali per la crescita neoplastica.

La sindrome metabolica poggia su una predisposizione genetica, ma al suo sviluppo contribuiscono in maniera chiara stili di vita basati su sedentarietà e diete ipercaloriche ricche di grassi e carboidrati semplici. Ne consegue che agendo su questi fattori di rischio modificabili attraverso una regolare attività fisica quotidiana abbinata ad una dieta equilibrata (per esempio, la dieta mediterranea), si potrebbe ridurre il rischio di sviluppo di carcinoma mammario migliorando l'assetto metabolico e ormonale della donna.

Come già evidenziato precedentemente, è possibile modificare il rischio di carcinoma mammario agendo sui fattori predisponenti o ritenuti tali. In USA una significativa riduzione dell'incidenza di tumori della mammella, prevalentemente dei tumori ormonoresponsivi, è stata osservata nel 2003 nelle donne di età ≥ 50 anni. Tra le varie ipotesi quella più accreditata è che tale riduzione sia da correlare a un drastico calo delle prescrizioni della terapia ormonale sostitutiva dopo la pubblicazione dei risultati di un ampio studio (Women's Health Initiative) che aveva evidenziato una aumentata incidenza di tumori della mammella e di cardiopatia ischemica con l'uso di una terapia ormonale contenente estrogeni e progestinici.

L'aumento del rischio attribuibile all'uso di preparazioni contenenti estrogeni e progestinici, è risultato essere correlato alla durata della somministrazione della terapia sostitutiva, nonché essere reversibile alla sospensione. Inoltre, in uno studio recentemente pubblicato è stato presentato un modello di predizione del rischio assoluto per le donne italiane, che individua tre fattori modificabili (attività fisica, consumo di alcool e body mass index) su cui impostare strategie di prevenzione specialmente attraverso una regolare attività fisica quotidiana, abbinata ad una dieta equilibrata (tipo mediterranea), fattori che consentono un miglioramento dell'assetto metabolico e ormonale. Lo studio citato mostra come l'intervento su questi fattori possa arrivare a ridurre il rischio in 20 anni dell'1,6% in menopausa, arrivando al

3,2% nelle donne con anamnesi familiare positiva e al 4,1% nelle donne ad alto rischio anche per altre cause (circa il 10% dell'intera popolazione).

-Pregressa radioterapia (a livello toracico e specialmente se prima dei 30 anni d'età) e **precedenti displasie o neoplasie** mammarie.

-Familiarità ed ereditarietà: anche se la maggior parte di carcinomi mammari sono forme sporadiche, il 5%-7% risulta essere legato a fattori ereditari, 1/4 dei quali determinati dalla mutazione di due geni: BRCA-1 e BRCA-2. Nelle donne portatrici di mutazioni del gene BRCA-1 il rischio di ammalarsi nel corso della vita di carcinoma mammario è pari al 65% e nelle donne con mutazioni del gene BRCA-2 pari al 40% .

Altri fattori ereditari sono rappresentati da:

- Mutazioni del gene ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated) o del gene CHEK28,9
- Mutazione del gene PALB210
- Sindrome di Li-Fraumeni (mutazione di p53)
- Sindrome di Cowden (mutazione del gene PTEN)
- Atassia-teleangectasia, sindrome di Peutz-Jeghers.

Lo scheletro è la sede più frequente di metastatizzazione nel tumore della mammella; tra il 65 e il 75% delle pazienti con tumore della mammella metastatico presentano malattia ossea (Rubens RD, Coleman RE. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE. Clinical oncology. New York: Churchill Livingstone, 1995:643–65). Il 17-37% delle pazienti con tumore mammario metastatico presenta malattia unicamente ossea (Sherry MM, Greco FA, Johnson DH et al. Metastatic breast cancer confined to the skeletal system. An indolent disease. Am J Med. 1986;81:381–6. Scheid V, Buzdar AU, Smith TL, et al. Clinical course of breast cancer patients with osseous metastasis treated with combination chemotherapy. Cancer. 1986;58:2589–93. Plunkett TA, Smith P, Rubens RD. Risk of complications from bone metastases in breast cancer: implications for management. Eur J Cancer, 2000;36:476–82).

Le lesioni possono essere osteolitiche, osteoblastiche o miste, con il risultato finale di perdita dell'integrità ossea, della funzionalità e peggioramento della qualità della vita. Per questo

motivo, in queste pazienti aumenta il rischio di eventi scheletrici quali il dolore, la frattura patologica, la necessità di radioterapia antalgica o di chirurgia ortopedica, la compressione midollare, l'ipercalcemia.

In queste pazienti è importante utilizzare un approccio terapeutico multidisciplinare.

Radium-223 dicloruro (radio-223) è un emettitore alfa che si lega selettivamente alle aree di maggiore turnover osseo in metastasi ossee ed emette particelle alfa ad alta energia di breve raggio (<100 micron) . Ha un'emivita di 11,4 giorni. A questo decadimento segue una serie di emissioni alfa e beta, con tempi di dimezzamento brevissimi da 1718 ms a 36 minuti. L'attività specifica del radio-223 dicloruro è 1,9 MBq/ng

Questo radiofarmaco, in ragione delle sue caratteristiche fisiche, induce rotture del DNA principalmente a doppio filamento che si traducono in un potente e altamente localizzato effetto citotossico.

Grazie alla elevata efficacia biologica delle particelle α emesse dal Ra-223 e dai suoi prodotti di decadimento, l'attività che viene somministrata al paziente è di gran lunga inferiore rispetto alle attività somministrate con i radiofarmaci β -emettitori ai pazienti per il trattamento delle metastasi ossee.

Il Radio-223 dicloruro è indicato per il trattamento di adulti affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione, con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note

- Classe chimica di appartenenza del principio attivo

Il Radio-223 dicloruro è un emettitore di particelle alfa e ha un'emivita di 11,4 giorni. A questo decadimento segue una serie di emissioni alfa e beta, con tempi di dimezzamento brevissimi da 1718 ms a 36 minuti. L'attività specifica del radio-223 dicloruro è 1,9 MBq/ng

- Numero di unità posologiche presenti nella confezione

Un flaconcino da 6 ml pronto all'uso. Ciascun flacone contiene una attività di Ra-223 pari a 6.6 MBq alla data di calibrazione, di una soluzione acquosa di Ra-223 dicloruro per somministrazione endovenosa.

- Posologia e durata del trattamento

Il regime posologico di Radio-223 dicloruro consiste in un'attività di 55 KBq per kg di peso corporeo, somministrati ad intervalli di 4 settimane (+ o - 7 giorni) per un totale di 6 iniezioni. La durata massima del trattamento con Radio-223 dicloruro è pari a 24 settimane (6 somministrazioni)

- Modalità di somministrazione

Il radiofarmaco è per uso endovenoso. Deve essere somministrato mediante iniezione lenta (generalmente fino a 1 minuto).

- Peculiarità

Grazie alla elevata efficacia biologica delle particelle α emesse dal Ra-223 e dai suoi prodotti di decadimento, l'attività che viene somministrata al paziente è di gran lunga inferiore rispetto alle attività somministrate con i β -emettitori ai pazienti per il trattamento delle metastasi ossee.

Lo studio ALSYMPCA (*Parker C et al, NEJM 2013*) è uno studio di fase III in doppio cieco, internazionale, multicentrico, randomizzato verso placebo, che dal 2008 al 2011 ha arruolato 921 pazienti affetti da carcinoma della prostata resistente alla castrazione.

Lo studio ALSYMPCA ha evidenziato che il profilo di sicurezza di radio-223 dicloruro è paragonabile a quello del placebo.

Gli effetti indesiderati non ematologici più comuni (uguali o maggiori del 10%) nei pazienti dello studio ALSYMPCA sono stati nausea, diarrea, vomito, stipsi e dolore osseo. Gli eventi avversi ematologici più comuni (uguali o maggiori del 10%) sono stati trombocitopenia e anemia, quest'ultima però presente con la stessa frequenza in entrambi i bracci di trattamento; leucopenia e neutropenia sono state osservate con una frequenza compresa tra 1% e 10%.

La percentuale di pazienti che hanno riportato un evento avverso durante il trattamento è stata del 93% nel gruppo radio-223 dicloruro e del 96% nel gruppo placebo; la percentuale di pazienti con un evento avverso di grado 3 o 4 durante il trattamento è stata del 56% nel gruppo radio-223 dicloruro e del 62% nel gruppo placebo; la percentuale di pazienti con un evento avverso serio durante il trattamento è stata del 47% nel gruppo radio-223 dicloruro e del 60% nel gruppo placebo.

L'interruzione del trattamento a causa di un evento avverso si è verificata nel 16% dei pazienti nel gruppo radio-223 dicloruro e nel 21% dei pazienti nel gruppo placebo; infine la percentuale di pazienti morti per un evento avverso durante il trattamento è stata del 16% nel gruppo radio-223 dicloruro e del 22% nel gruppo placebo.

Per quanto riguarda gli eventi avversi ematologici, da sottoanalisi successive è stato evidenziato che la trombocitopenia di grado 3 e 4 era significativamente più frequente nei pazienti che avevano ricevuto un precedente trattamento con docetaxel, rispetto ai pazienti chemio-naive, indipendentemente dal braccio di trattamento (7% vs 2%, rispettivamente; $P=0.001$); considerando invece il braccio Ra223, i pazienti precedentemente chemiotrattati avevano un rischio rispettivamente di 9% vs 3%; ($p=0.01$).

Per quanto riguarda invece l'anemia di grado 2-4, il rischio aumentava per valori di ALP ≥ 220 U/L all'arruolamento o in presenza malattia ossea più o meno estesa (≥ 6 metastasi/superscan). (Vogelzang, *Clinical Genitourinary Cancer* 2016).

Infine, dall'osservazione dei pazienti trattati nello studio ALSYMPCA ad un follow-up mediano di 18 mesi, non si sono osservati casi di mielodisplasia, leucemie mieloidi acute o tumori primitivi delle ossa; nel braccio di trattamento con Ra223 è stato osservato un solo caso di anemia aplastica (Nilsson, JCO 2014, 32, suppl 4).

Lo sviluppo clinico del Radio223 inizia nel 2001: nel primo studio di fase I effettuato sono state arruolate 10 pazienti affette da tumore mammario metastatico allo scheletro e 15 pazienti affetti da carcinoma della prostata resistente alla castrazione con metastasi ossee; a differenti livelli di dose e diverse schedule di somministrazione, non sono state osservate tossicità di grado 3-4 (nessuna DLT). Il farmaco ha dimostrato una bassa tossicità e un beneficio sul dolore, oltre ad una riduzione della fosfatasi alcalina sierica (Nilsson S et al, Clin Cancer Res 2005). In un successivo studio multicentrico, a singolo braccio, di fase II condotto su 23 pazienti affette da tumore mammario a prevalente localizzazione ossea, Radio223 dicloruro è stato somministrato ogni 28 giorni per 4 cicli. I markers del turnover osseo venivano misurati al basale, ad ogni ciclo di trattamento e ad ogni visita di follow-up. L'endpoint primario era la riduzione dei livelli urinari del telopeptide N-terminale del collagene (NTX) e della ALP ossea dal basale alla settimana 16. Il NTX urinario si è ridotto del 20% e del 33% alle settimane 8 e 16 rispettivamente, mentre ALP ossea si è ridotta del 33% e del 42% alle settimane 8 e 16, rispettivamente. Soltanto tre pazienti hanno presentato un evento avverso serio, nessuno correlato al trattamento (Coleman R et al, Breast Cancer Res Treat 2014).

Il profilo di sicurezza di Radio223 dicloruro, osservato anche nelle pazienti con tumore mammario, unitamente all'efficacia documentata negli studi sul carcinoma della prostata in termini di aumento della sopravvivenza globale, prolungamento del tempo agli eventi scheletrici, miglioramento della qualità di vita, ne giustifica l'impiego nel tumore mammario, i cui trattamenti ad oggi disponibili sono spesso gravati da una maggiore tossicità.

Criteri di inclusione:

- Pazienti di età >18 anni
- Conferma istologica di tumore della mammella;
- Pazienti con metastasi ossee predominanti con almeno 2 metastasi scheletriche identificate al basale tramite scintigrafia ossea. È consentita la presenza di metastasi nei tessuti molli (cute, sottocute, grasso muscolare, linfonodi);
- Pazienti in post-menopausa; le pazienti in pre-menopausa possono ricevere concomitante trattamento con agonista/antagonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LH-RH)

- Le donne in età fertile e i rispettivi partner maschi devono accettare di impiegare metodi contraccettivi adeguati durante il trattamento e per 6 mesi dopo il termine del trattamento con radio-223 dicloruro
- Le pazienti devono aver ricevuto almeno una linea di terapia per la malattia metastatica
- Le pazienti non devono avere, al momento della firma del consenso informato per lo studio, una indicazione clinica ad un trattamento chemioterapico

- Le pazienti possono essere in terapia con bifosfonati o denosumab da almeno 1 mese prima dell'inizio del trattamento con 223Ra-Cl; in questi casi il trattamento può essere proseguito durante lo studio. Non è invece possibile iniziare un trattamento concomitante con acido zoledronico o denosumab durante il protocollo sperimentale

- Performance Status (PS) < o uguale a 3 dell'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

- Aspettativa di vita ≥ 6 mesi.

- Le pazienti non devono avere subito più di 1 evento scheletrico correlato (SRE) prima dell'ingresso nello studio, definiti come: necessità di radioterapia a fasci esterni (EBRT) sull'osso, fratture ossee patologiche (esclusi i traumi importanti), compressione del midollo spinale e/o procedura chirurgica ortopedica.

- Requisiti di laboratorio:
 - o Conta assoluta dei neutrofili $\geq 1,5 \times 10^9/l$
 - o Conta piastrinica $\geq 100 \times 10^9/l$ senza trasfusione piastrinica entro 4 settimane prima del primo ciclo di 223Ra-Cl
 - o Emoglobina (Hb) $\geq 9,0$ g/dl (100 g/l) senza trasfusione o eritropoietina entro 4 settimane prima del primo ciclo di 223Ra-Cl
 - o Bilirubina totale $\leq 1,5$ volte il limite superiore di normalità istituzionale (ULN) (eccetto per soggetti con sindrome di Gilbert documentata)
 - o Aspartato aminotransferasi (AST) e alanina aminotransferasi (ALT) $\leq 2,5 \times$ ULN istituzionale
 - o Rapporto normalizzato internazionale del tempo di protrombina (INR) e del tempo di tromboplastina parziale (PTT) o PTT attivato $\leq 1,5 \times$ ULN.
 - o Albumina nel siero >30 g/l

- Consenso informato scritto. Le pazienti devono essere in grado di comprendere il consenso informato scritto ed essere disposte a firmarlo. Prima di condurre qualsiasi procedura specifica dello studio, è necessario ottenere,

conformemente alle modalità previste, un modulo di consenso informato (MCI) firmato.

CRITERI DI ESCLUSIONE

- Presenza di malattia viscerale e/o di altre condizioni di malattia per cui è clinicamente indicato un trattamento con chemioterapia citotossica
- Presenza di linfangite carcinomatosa
- Presenza di ascite
- Presenza di mastite carcinomatosa/carcinoma infiammatorio
- Pazienti con anamnesi positiva per altra patologia tumorale, eccetto il carcinoma basocellulare trattato o il tumore vescicale superficiale (Ta e Tis, American Joint Committee on Cancer, 7a edizione). E' possibile trattare le pazienti sopravvissute a un cancro trattato con intento curativo e senza segni di malattia per oltre 5 anni prima dell'arruolamento. Tutti i trattamenti per il cancro devono essere stati completati almeno 5 anni prima della prima somministrazione di 223Ra-Cl.
- Soggetti con metastasi cerebrali o con patologia leptomeningea note o precedenti.

- Compressione imminente o confermata del midollo spinale non trattata basata sui risultati clinici e/o sulla RM. In seguito al trattamento della compressione del midollo spinale, il soggetto può essere idoneo se soddisfa tutti gli altri criteri di idoneità.

- Precedente radioterapia sistemica con stronzio-89, samario-153, renio-186 o renio-188.

- ECOG PS \geq 4.
 - Condizioni croniche associate a una crescita ossea anomala non maligna (ad esempio, osteopatia di Paget confermata).
 - Trattamenti antineoplastici e/o trattamenti con farmaci sperimentali entro le 4 settimane antecedenti l'avvio del protocollo
 - Infezioni non controllate
 - Morbo di Crohn o colite ulcerosa
 - Displasia midollare
 - Gravidanza e/o allattamento

Periodo di screening:

Nei 28 giorni antecedenti l'avvio del trattamento in studio, si procederà allo screening degli esami indicati nei criteri di inclusione/esclusione al fine di valutare l'eleggibilità della paziente

al trattamento. Gli esami eseguiti sono gli stessi utilizzati da normale pratica clinica.

Periodo di trattamento:

Prima della prima somministrazione di ²²³Ra-Cl al paziente verranno fornite le note informative per pazienti candidati a radioterapia metabolica con ²²³Ra-Cl

Prima di ogni somministrazione di ²²³Ra-Cl al paziente verranno inoltre forniti:

- il modulo di consenso informato al trattamento con ²²³Ra-Cl
- le norme di comportamento da seguire alla dimissione per i pazienti sottoposti a terapia con ²²³Ra-Cl

Durante il trattamento le pazienti ripeteranno le seguenti indagini cliniche e di laboratorio:

- Esami ematochimici completi (emocromo con formula, funzionalità renale ed epatica, coagulazione) dopo 15 giorni da ogni trattamento.
- Esame obiettivo clinico ogni 28 giorni, misurazione parametri vitali, valutazione del dolore, del PS ECOG, raccolta degli eventi avversi secondo NCI-CTC (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria, version 4.03), raccolta dei trattamenti concomitanti

Le pazienti che subiscono un SSE – frattura patologica, compressione midollare – durante il trattamento con ²²³Ra-Cl possono proseguire il trattamento fino al completamento se, secondo il parere del ricercatore, il soggetto continua a trarne beneficio.

Le pazienti che non possono più recarsi al centro clinico verranno ritirate da tutti i trattamenti sperimentali ed entreranno nel periodo di follow-up senza visite cliniche (follow-up telefonico per la sopravvivenza e la raccolta degli AE – eventi avversi).

Periodo di follow-up:

- Tutti i soggetti, entreranno nel periodo di follow-up per la raccolta delle necessarie informazioni di sicurezza a lungo termine.
- I soggetti che interrompono o completano tutti i trattamenti sperimentali (radio-²²³ dicloruro) e che non hanno subito un SSE durante il periodo di trattamento entreranno nel periodo di follow-up attivo con visite cliniche.
- Per le pazienti che non hanno subito un SSE durante il periodo di trattamento, le visite proseguiranno con la stessa frequenza del periodo di trattamento (ogni 4 settimane + o – 7 giorni) fino al verificarsi di un SSE. Dopo il verificarsi dell'SSE le pazienti verranno a visita ogni 8 settimane + o – 7 giorni.

Obiettivi

- Per le pazienti che hanno subito un SSE, le visite si svolgeranno ogni 8 settimane \pm 7 giorni e continueranno ad essere seguite in merito alla sicurezza a lungo termine.
- Le pazienti verranno valutate in merito agli endpoint del dolore, agli SSE, alla sopravvivenza, agli eventi avversi correlati al trattamento (AE) e agli eventi avversi seri (SAE), nonché alle terapie antitumorali e alle altre terapie concomitanti. Inoltre, ad ogni visita eseguiranno il questionario del dolore (vedi allegato). Le pazienti sottoposte a chemioterapia citotossica verranno valutate in merito allo sviluppo di neutropenia febbrile e di emorragia durante il trattamento chemioterapico e per un massimo di 6 mesi con una frequenza basata sulla pratica clinica locale.

Valutare efficacia e sicurezza di Ra223 in monoterapia o in associazione a inibitore dell'aromatasi, in pazienti affette da metastasi ossee sintomatiche da carcinoma della mammella.

Endpoint primari:

- PFS (sopravvivenza libera da progressione, intesa come tempo tra la firma del consenso informato allo studio e progressione documentata di malattia o morte per qualsiasi causa)
- Riduzione del dolore da metastasi ossee

Endpoint secondari:

- OS (Overall Survival, intesa come tempo tra la firma del consenso informato allo studio e morte per qualsiasi causa)
- Sopravvivenza libera da eventi scheletrici sintomatici (SSE -evento scheletrico serio-, intesa come tempo tra la firma del consenso informato allo studio e comparsa di un SSE tra i seguenti: frattura patologica, compressione midollare, chirurgia ortopedica o radioterapia a fasci esterni su sede scheletrica a scopo antalgico)
- Sicurezza del farmaco in monoterapia e in associazione con inibitore dell'aromatasi
- Tempo alla progressione della fosfatasi alcalina totale (ALP) (calcolata dal valore basale al primo incremento quantitativo)

- Riduzione del valore della ALP (calcolata dal basale alla massima riduzione registrata in corso di trattamento/follow-up)

<p>Descrizione attività previste</p>	<p>Al fine di garantire l'ottimizzazione dell'outcome clinico della paziente con metastasi ossee da carcinoma mammario sono necessari:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) la formazione del personale e l'implementazione delle conoscenze circa le nuove linee guida assistenziali. 2) organizzazione ed elaborazione di specifici PDTA 3) risorse umane, logistiche e strutturali che permettano l'attivazione di un rapido percorso per la gestione diagnostico-terapeutica del paziente metastatico. 4) la formazione del personale infermieristico in riferimento alla gestione del paziente sottoposto a trattamento radiometabolico con alfa-emittente (Ra223). 4) adeguamento e umanizzazione degli spazi d'attesa e di cura al fine di garantire la privacy visiva del paziente , di agevolarlo nel colloquio con il personale sanitario anche in condizioni di disabilità con conseguente riduzione del carico di stress. 5) organizzazione di corsi di aggiornamento professionale per i medici di base , gli urologi e gli oncologi. 6) aggiornamento tecnologico-informatico. 7) acquisizioni scintigrafiche di immagini planari post somministrazione di radio 223 per la valutazione della biodistribuzione del radiofarmaco. 8) valutazione dosimetrica per singolo paziente 9) i seguenti esami: Emocromo, Creatinina, Transaminasi, Bilirubina, Elettroforesi proteica. Scintigrafia ossea Total Body, PET FDG, TC total body con e senza mdc, Rm con e senza mdc.
<p>Risultati Attesi</p>	<p>PFS (sopravvivenza libera da progressione, intesa come tempo tra la firma del consenso informato allo studio e</p> <p>progressione documentata di malattia o morte per qualsiasi causa)</p> <p>Riduzione del dolore da metastasi ossee</p> <p>OS (Overall Survival, intesa come tempo tra la firma del consenso informato allo studio e morte per qualsiasi causa)</p> <p>Sopravvivenza libera da eventi scheletrici sintomatici (SSE - evento scheletrico serio-, intesa come tempo tra la firma del consenso informato allo studio e comparsa di un SSE tra i seguenti: frattura patologica, compressione midollare, chirurgia ortopedica o radioterapia a fasci esterni su sede scheletrica a scopo antalgico)</p>

	<p>Sicurezza del farmaco</p> <p>Tempo alla progressione della fosfatasi alcalina totale (ALP) (calcolata dal valore basale al primo incremento quantitativo)</p> <p>Riduzione del valore della ALP (calcolata dal basale alla massima riduzione registrata in corso di trattamento/follow-up)</p>
Tempi di attuazione	<p>Arruolamento di 30 pazienti con metastasi ossee da carcinoma mammario (24 mesi).</p> <p>Formazione del personale e l'implementazione delle conoscenze circa le nuove linee guida assistenziali (3 mesi)</p> <p>Aggiornamento tecnologico-informatico (6 mesi)</p> <p>acquisizioni scintigrafiche di immagini planari post somministrazione di radio 223 per la valutazione della biodistribuzione del radiofarmaco (24 mesi)</p>
Referente aziendale e profili aziendali coinvolti	<p>Dipartimento di Medicina Clinica e Specialistica</p> <p>UNITA' OPERATIVA SEMPLICE DIPARTIMENTALE DI</p> <p>MEDICINA NUCLEARE</p> <p><i>Responsabile: Dott. Renato Patrizio Costa</i></p> <p><i>Dirigenti medici: Dr. V. Tripoli- Dr.ssa A. Murabito- Dr.ssa M. Licari</i></p>
Costo complessivo	<p>180 fiale di 223Ra-CI 504.000,00 €</p> <p>Formazione Personale</p> <p>Aggiornamento Tecnico-informatico</p> <p>Supporto alla ricerca</p> <p>Esami strumentali e di laboratorio</p>

Bibliografia

Rubens RD, Coleman RE. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE. Clinical oncology. New York: Churchill Livingstone, 1995:643–65. Sherry MM, Greco FA, Johnson DH et al. Metastatic breast cancer confined to the skeletal system. An indolent disease. Am J Med. 1986;81:381–6. Scheid V, Buzdar AU, Smith TL, et al. Clinical course of breast cancer patients with osseous metastasis treated with combination chemotherapy. Cancer. 1986;58:2589–93. Plunkett TA, Smith P, Rubens RD. Risk of complications from bone metastases in breast cancer: implications for management. Eur J Cancer, 2000;36:476–82. Parker C et al, NEJM

2013 Vogelzang, *Clinical Genitourinary Cancer* 2016. Nilsson, *JCO* 2014, 32, suppl 4. Nilsson S et al, *Clin Cancer Res* 2005. Coleman R et al, *Breast Cancer Res Treat* 2014. Linee Guida "Neoplasia della Mammella" AIOM edizione 2018 Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich, S.I. Helle, J.M. O'Sullivan, S.D. Fosså, A. Chodacki, P. Wiechno, J. Logue, M. Seke, A. Widmark, D.C. Johannessen, P. Hoskin, D. Bottomley, N.D. James, A. Solberg, I. Syndikus, J. Kliment, S. Wedel, S. Boehmer, M. Dall'Oglio, L. Franzén, R. Coleman, N.J. Vogelzang, C.G. O'Bryan-Tear, K. Staudacher, J. Garcia-Vargas, M. Shan, Ø.S. Bruland, and O. Sartor, for the ALSYMPCA Investigators*

Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350:1655- 64.

Lipton A. Implications of bone metastases and the benefits of bone-targeted therapy. *Semin Oncol* 2010;37:Suppl 2:S15-S29.

Silberstein EB. Systemic radiopharmaceutical therapy of painful osteoblastic metastases. *Semin Radiat Oncol* 2000;

Fizazi K, Lipton A, Mariette X, et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol* 2009;27:1564-71.

Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005;6:392-400.

Lewington VJ. Bone-seeking radionuclides for therapy. *J Nucl Med* 2005;46: Suppl 1:38S-47S.

Bruland ØS, Nilsson S, Fisher DR, Larsen RH. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha-emitter ²²³Ra: adjuvant or alternative to conventional modalities? *Clin Cancer Res* 2006;12:6250s-6257s.

Henriksen G, Breistøl K, Bruland ØS, Fodstad Ø, Larsen RH. Significant antitumor effect from bone-seeking, alpha-particle-emitting (²²³Ra) demonstrated in an experimental skeletal metastases model. *Cancer Res* 2002;62:3120-5.

Henriksen G, Fisher DR, Roeske JC, Bruland ØS, Larsen RH. Targeting of osseous sites with alpha-emitting ²²³Ra: comparison with the beta-emitter ⁸⁹Sr in mice. *J Nucl Med* 2003;44:252-9.

Liepe K. Alpharadin, a ²²³Ra-based alpha-particle-emitting pharmaceutical for the treatment of bone metastases in patients with cancer. *Curr Opin Investig Drugs* 2009;10:1346-58. McDevitt

MR, Sgouros G, Finn RD, et al. Radioimmunotherapy with alpha-emitting nuclides. *Eur J Nucl Med* 1998;25: 1341-51. Kerr C. (²²³Ra) targets skeletal metastases and spares normal tissue. *Lancet Oncol* 2002;3:453. . Nilsson S, Larsen RH, Fosså SD, et al. First clinical experience with

alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. *Clin Cancer Res* 2005;11: 4451-9. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern

Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649. Lan KKG, DeMets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika* 1983;70:659-63. O'Brien PC, Fleming TR. A

multiple testing procedure for clinical trials.

Costa RP, Cardile D, Murabito A, Tripoli V, Verderame F. Ra223 in Bone Metastases with Osteolytic Activity. *World J Nucl Med*. 2018 Apr-Jun;17(2):116-119. doi: 10.4103/wjnm.WJNM_22_17.

