

REGIONE SICILIANA

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO

PAOLO GIACCONE

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.” – RESPONSABILE SCIENTIFICO DOTT. RENATO PATRIZIO COSTA.

Ente: AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO PAOLO GIACCONE“ – AREA PROVVEDITORATO - VIA ENRICO TOTI N°76 – 90128 PALERMO TELEFONO 091/6555500 – FAX 091/6555502.

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 20 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, 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 02 febbraio 2021.

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 che l'operatore economico intende presentare.

Si precisa che tale indagine è finalizzata all'affidamento diretto ai sensi dell'art.36, comma 2, lett.a) del D-Lgs. 50/2016 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

Dr Stefania Bongiovanni



**MODULO DI RACCOLTA DATI
PROPOSAL FORM**

NR. E TITOLO DEL PROTOCOLLO (comprensivo di Codice EudraCT) Number and Title of Protocol (please specify EudraCT Code)	Terapia radiometabolica con Radio 223 dicloruro (223ra – CL) in pazienti affette da metastasi ossee sintomatiche da carcinoma della mammella Codice EudraCT 2016-005250-38	
SPERIMENTAZIONE DI FASE Phase Clinical Trial	Fase II	
PROFIT O NO PROFIT Profit or No Profit Trial)	No profit	
CONTRAENTE(Policy Holder) Ragione Sociale(Company Name): Indirizzo (Address): C.F. / Partita IVA(VAT) :	Azienda Ospedaliera Policlinico "Paolo Giaccone " Palermo	
SPONSOR Sponsor	Regione Siciliana	
CO-SPONSOR Co-sponsor		
NR TOTALE PAZIENTI SOTTOPOSTI A SPERIMENTAZIONE Total N. Patients involved	20	
DURATA DELLA SPERIMENTAZIONE Trial Duration	Nr. 48Mesi(<i>Number Months</i>)	
	Data prevista inizio <i>Inception Date</i>	Data prevista fine <i>Expiring Date</i>
Arruolamento e Screening: Enrollment & Screening: Terapia/ Trattamento: Therapy/ Treatment: Follow-up: Follow-up:	Gennaio 2021	Gennaio 2023
PROTOCOLLO: Type of Clinical Trial	<input checked="" type="checkbox"/> MONOCENTRICO (Mono-centric) <input type="checkbox"/> MULTICENTRICO (Multi-centric)	
Se MULTICENTRICO specificare il nr. dei centri coinvolti, il nome del centro ed il nr dei pazienti <u>per ciascun paese</u> If multicentric, please specify the number of centres involved, the name of the centres, the number of patients involved for each country		
Se MULTICENTRICO, si richiede di limitare la copertura solo per i pazienti arruolati presso il Centro del Contraente? If multicentric, is it required to limit coverage to the patients involved only at the policyholder centre?	<input type="checkbox"/> SI(<i>yes</i>) <input type="checkbox"/> NO(<i>no</i>) Se sì, indicare n. pazienti sottoposti a sperimentazione presso il Centro Contraente: <i>If yes, indicate the number of patients involved in the clinical trial at the Policyholder centre.</i>	
NAZIONE IN CUI SI SVOLGE LA SPERIMENTAZIONE	Palermo (Italia)	

Country where Trial is carried out	
SONO COINVOLTI MINORENNI? Minors involved?	<input type="checkbox"/> SI(YES) <input checked="" type="checkbox"/> NO(NO)
VERRANNO ARRUOLATE DONNE INCINTE? Pregnant women involved?	<input type="checkbox"/> SI (YES) <input checked="" type="checkbox"/> NO(NO)
SONO UTILIZZATE TERAPIE GENICHE, TERAPIE CELLULARI E RADIO FARMACI? Genetic Therapies, Cellular therapies or Radiodrugs involved?	<input checked="" type="checkbox"/> SI (yes) <input type="checkbox"/> NO (no) Se sì, specificare quali <u> </u> RADIO FARMACI <u> </u> If yes, please specify which ones
SONO UTILIZZATI PRODOTTI A BASE DI PLASMA E SUOI DERIVATI? Are Plasma products or Plasma-derivative used?	<input type="checkbox"/> SI(YES) <input checked="" type="checkbox"/> NO (no) Se sì, specificare quali <u> </u> If yes, please specify which ones
DISPOSITIVO MEDICO O FARMACO? Medical Device or Drug?	<input type="checkbox"/> DISPOSITIVO MEDICO (medical device) <input checked="" type="checkbox"/> FARMACO(drug) Se dispositivo medico indicare classe <u> </u> If medical device, indicate class <u> </u>
VENGONO UTILIZZATE PREPARAZIONI ORMONALI O ANTICORPI MONOCLONALI? Hormonal formulas or monoclonal antibodies involved?	<input type="checkbox"/> SI(YES) <input checked="" type="checkbox"/> NO (no) Se sì, specificare quali <u> </u> If yes, please specify which ones
SONO PREVISTE TECNICHE INVASIVE E/O PRATICHE CHIRURGICHE? There are invasive acts or surgical activities provided by the Trial?	<input type="checkbox"/> SI(YES) <input checked="" type="checkbox"/> NO (no) Se sì, specificare quali <u> </u> If yes, please specify which ones Si richiede copertura per tali tecniche invasive e/o chirurgiche? Is it required to cover these invasive acts or surgical activities? <input type="checkbox"/> SI(YES) <input checked="" type="checkbox"/> NO (no)
VENGONO TESTATI IMPIANTI ARTIFICIALI SPINALI? Are Artificial Spinal implants tested?	<input type="checkbox"/> SI(YES) <input checked="" type="checkbox"/> NO(NO)
INDICARE CON UNA X I IL CASO RELATIVO ALLA SPERIMENTAZIONE: Specify type of trial	<u>Nuove modalità di impiego o dosaggio di farmaci già registrati</u> <u>New modalities of use or dosage for drugs already registered</u> <input checked="" type="checkbox"/> farmaci vari esclusi i seguenti (Various Drugs, excluding the following ones) <input type="checkbox"/> Antibiotici (Antibiotics) <input type="checkbox"/> antinfiammatori (Anti-inflammatory) <input type="checkbox"/> cardiologia senza atti chirurgici ed invasivi (Cardiology – excluding any invasive act or surgical activity) <input type="checkbox"/> epatopatie (Hepatitis) <input type="checkbox"/> neurologia (Neurology) <input type="checkbox"/> oncologia (Oncology) <u>Nuove formulazioni farmaceutiche</u> <u>(New Drugs formulations)</u> <input type="checkbox"/> farmaci vari esclusi i seguenti (Various Drugs, excluding the following ones)

	<input type="checkbox"/> antibiotici(antibiotics) <input type="checkbox"/> antinfiammatori(Anti-inflammatory) <input type="checkbox"/> cardiologia senza atti chirurgici ed invasive (Cardiology – excluding any invasive act or surgical activity) <input type="checkbox"/> epatopatie(hepatitis) <input type="checkbox"/> neurologia(Neurology) <input type="checkbox"/> oncologia(Oncology)
	<input type="checkbox"/> Medical Devices senza applicazioni chirurgiche o attività invasive (Medical Devices, excluding any invasive act or surgical activity) <input type="checkbox"/> Vaccini(Vaccination) <input type="checkbox"/> Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (Acquired immunodeficiency syndrome)
CODICE ATC DEL FARMAÇO ATC Code Drug	XOFIGO V10XX03
MASSIMALE RISCHIESTO Limit of indemnity required	<input checked="" type="checkbox"/> X€ 1.000.000 <input type="checkbox"/> € 1.500.000 <input type="checkbox"/> € 2.500.000
MASSIMALE RISCHIESTO Limit of indemnity required	<input checked="" type="checkbox"/> X€ 5.000.000 <input type="checkbox"/> € 7.500.000 <input type="checkbox"/> € 10.000.000
COPERTURA POSTUMA* Extended reporting period	<input checked="" type="checkbox"/> X3 anni(3 years) <input type="checkbox"/> 5 anni(5 years) <input type="checkbox"/> 10 anni(10 years)
FRANCHIGIA PER SINISTRO Deductible per loss	<input checked="" type="checkbox"/> XNessuna(None) <input type="checkbox"/> € 2.500 <input type="checkbox"/> € 5.000

NOME E COGNOME

(Name and Surname)

RENATO PATRIZIO COSTA

AZIENDA DI APPARTENENZA

(Company)

AZ. OSTACALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "P. GRACIA"

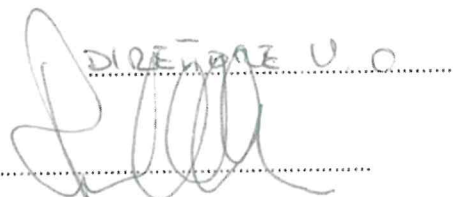
RUOLO RICOPERTO

(Role)

DIRETTORE U.O.

DATA E FIRMA

(Date – Signature)



21/01/2021

(* Copertura Postuma: i danni verificatisi durante il Periodo di Assicurazione, purché:

- manifestatisi non oltre 24 mesi dal termine della Sperimentazione;

- presentata richiesta di risarcimento entro 3 / 5 / 10 anni da indicare sul modulo dal termine della Sperimentazione

RIASSUNTO PROGETTO

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 ultrasettantenni 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

Progetti Obiettivo di Piano Sanitario Nazionale 2017

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

Progetti Obiettivo di Piano Sanitario Nazionale 2017

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 estro-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

Progetti Obiettivo di Piano Sanitario Nazionale 2017

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 CHEK2,9
- 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

Progetti Obiettivo di Piano Sanitario Nazionale 2017

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

Progetti Obiettivo di Piano Sanitario Nazionale 2017

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);

Progetti Obiettivo di Piano Sanitario Nazionale 2017

- 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 $^{223}\text{Ra-Cl}$; 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 $^{223}\text{Ra-Cl}$
 - o Emoglobina (Hb) $\geq 9,0$ g/dl (100 g/l) senza trasfusione o eritropoietina entro 4 settimane prima del primo ciclo di $^{223}\text{Ra-Cl}$
 - 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

Progetti Obiettivo di Piano Sanitario Nazionale 2017

- 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-CI.
 - 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-CI al paziente verranno fornite le note informative per pazienti candidati a radioterapia metabolica con 223Ra-CI

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

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

Progetti Obiettivo di Piano Sanitario Nazionale 2017

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.
- Per le pazienti che hanno subito un SSE, le visite si svolgeranno ogni 8 settimane ± 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.

ALLEGATO 2

Consenso informato al trattamento con Radio223 Dicloruro

Nome Paziente_____

Firma_____ Data _____

Nome dei familiari che possono richiedere informazioni sul mio stato di salute:

—

—

—

Nome del medico curante (MMG)_____

Nome e Firma del medico specialista che ha raccolto il consenso del paziente

Riferimenti dei medici da contattare presso la struttura che ha in cura il paziente:

-

-

-

TERAPIE ASSUNTE

-

-

-