

Tecnologie diagnostiche ibride a confronto in un ospedale pediatrico

Faggiano FC, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma - Servizio di HTA
 Sabusco F, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma - Unità di Ricerca HTA & Safety
 Capussotto C, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma - Servizio di Ingegneria Clinica
 Cannatà V, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma - Servizio di Fisica Sanitaria
 Garganese MC, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma - UO Medicina Nucleare
 Ritrovato M, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma - Servizio di HTA

Questo lavoro ha ricevuto il primo premio come miglior presentazione di comunicazioni libere al XII Convegno della Società Italiana di Health Technology Assessment – SIHTA, Milano 10/11 ottobre 2019.

Obiettivo e genesi dello studio di HTA

Nell'ottica di avviare un servizio diagnostico PET, il Servizio di HTA dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG) ha effettuato uno studio di HTA sulle tecnologie ibride PET-TC e PET-RM al fine di identificare quella a maggior valore per l'OPBG.

Il *gold standard* per l'imaging integrato è rappresentato, oggi, dalla PET-TC ed il principale competitor è costituito dalla PET-RM. Tali tecnologie sono utilizzate soprattutto in oncologia per la stadiazione e la valutazione della risposta alla terapia ed in particolare nei tumori cerebrali per rilevare sia le lesioni primitive del cervello che quelle secondarie, per tipizzare le neoformazioni cerebrali, per fare diagnosi differenziale del grado di aggressività dei tumori primitivi del SNC, per distinguere tra tumore e radio necrosi, per programmare dei trattamenti e per valutare la risposta ai trattamenti stessi. Altri ambiti di utilizzo riguardano la cardiologia per l'imaging cardiovascolare (cfr perfusione miocardica, valutazione della vitalità del miocardio) e la neurologia (cfr valutazione neurologica delle malattie del cervello come demenza, epilessia).

Lo studio effettuato ha permesso di comparare le principali opportunità associate alle due tecnologie, e rappresentate dalla possibilità di poter disporre di una apparecchiatura

ibrida che contenesse in sé anche una modalità diagnostica (TC o RM) da utilizzare *stand-alone*, con le maggiori criticità riguardanti soprattutto i costi, la necessità di identificare degli spazi adeguati, la predisposizione degli impianti e la strumentazione dedicata, la necessità di effettuare i lavori per l'adeguamento dei locali e di personale aggiuntivo qualificato, i tempi lunghi per le autorizzazioni regionali per detenzione, l'impiego e smaltimento di sostanze radioattive, etc.

Tecnologie ibride

L'utilizzo corrente di Tomografia Computerizzata (TC) e Risonanza Magnetica (RM) nella pratica clinica è motivato dalla necessità di ottenere dati anatomici e strutturali. Altre modalità di imaging, invece, tra cui la tomografia ad emissione di positroni (PET) e altre applicazioni di medicina nucleare, vengono utilizzate per raccogliere dati sull'attività molecolare o metabolica.

Nel corso degli anni, alcuni produttori hanno sviluppato sistemi ibridi che combinano le due modalità di diagnostica per immagini sopra descritte in una singola apparecchiatura al fine di migliorare l'accuratezza diagnostica. Tali sistemi sono progettati per consentire l'esecuzione di un unico esame, risparmiare tempo e migliorare il comfort del paziente. Un esame di imaging ibrido permette, inoltre, di eliminare le procedure di post-processing manuale delle immagini richieste per combinare i dati provenienti dalle due diverse modalità, ma raccolte in tempi diversi. In particolare, il sistema combinato PET-CT è una tecnologia in grado di

fornire informazioni anatomiche, fisiologiche e funzionali. La TC, infatti, permette di ottenere un'informazione accurata sulla localizzazione e/o la caratterizzazione degli organi e delle lesioni, mentre la PET fornisce informazioni funzionali del tessuto. Le immagini anatomiche provenienti dalla CT e le immagini funzionali dalla PET sono, quindi coregistrate e l'immagine risultante permette di visualizzare la malattia metabolicamente attiva, differenziando diversi gradi di attività metabolica.

Il sistema integrato PET-RM, tecnologia più recente rispetto alla PET-TC, permette di associare alle immagini funzionali provenienti dalla PET le immagini anatomiche e, quando disponibili, le immagini funzionali prodotte dalla RM. I sistemi di imaging integrati che combinano la PET con la RM sembrano fornire una visualizzazione anatomica più dettagliata dei tessuti molli senza l'utilizzo delle radiazioni ionizzanti della CT. Un altro presunto vantaggio della PET-RM rispetto alla PET-TC è rappresentato dalla capacità di eseguire scansioni RM funzionali, che sono utilizzate come supporto alle immagini PET, soprattutto negli studi cerebrali. Tuttavia, costi elevati e rimborsi incerti ne hanno rallentato la diffusione.

Health Technology Assessment delle tecnologie ibride

È stata effettuata una revisione della letteratura allo scopo di indagare le aree di valutazione tipiche di uno studio di HTA ed i principali aspetti correlati all'introduzione in ospedale della tecnologia PET-TC in confronto alla PET-RM. Tale attività ha permesso di definire degli indicatori di valutazione relativi alle seguenti aree: Efficacia Clinica, Sicurezza, Costi, Organizzazione e Caratteristiche Tecniche. Successivamente è stato assegnato ad ognuno di essi un peso relativo ed un valore di performance per le due alternative tecnologiche analizzate secondo il metodo DoHTA sviluppato ed utilizzato in OPBG.

Il primo ambito di valutazione ha riguardato gli aspetti di efficacia clinica (capacità diagnostica e accuratezza) per i quali si è riscontrata una sostanziale equivalenza nella maggior parte degli studi oncologici. In particolare, per la *capacità diagnostica* risultano similari la qualità dell'immagine, la capacità di rilevare il numero e/o la cospicuità delle lesioni, la stadiazione del tumore (descrizione di quanto un tumore si è esteso rispetto alla sede originale di sviluppo) e lo Standardized Uptake Value (SUV), misura semi-quantitativa dell'accumulo del radio-farmaco nel tessuto. Non sono, invece, ancora chiari gli eventuali vantaggi in termini di accuratezza diagnostica della PET-RM rispetto alla PET-TC essendo la gran parte della ricerca sulla tecnologia allo

stadio preliminare.

Sono stati, poi, indagati gli aspetti di sicurezza i quali sono determinati sostanzialmente dalla congiunzione di quelli inerenti agli esami PET con RM o TC eseguiti singolarmente. In particolare, i rischi correlati all'esame PET riguardano l'esposizione di pazienti e personale sanitario alle radiazioni e la manipolazione e lo smaltimento in sicurezza dei radio-traccianti utilizzati negli esami e sono coincidenti nei due casi in analisi. I rischi associati alla componente RM (della PET-RM) riguardano sostanzialmente l'uso di apparecchiature compatibili con la risonanza magnetica all'interno del campo magnetico dello scanner, lo screening di pazienti per identificare impianti di dispositivi medici che potrebbero non essere compatibili con la RM e la presenza di oggetti metallici/frammenti che, se esposti a un forte campo magnetico, potrebbero rappresentare un rischio per la sicurezza oltre che per i pazienti, anche per il personale medico e tecnico. L'esposizione alle radiazioni ionizzanti aggiuntive rappresenta, invece, il rischio principale associato alla componente TC della PET-TC sia per i pazienti che per il personale sanitario. L'impiego del sistema PET-RM elimina la dose di radiazioni TC al paziente rispetto all'impiego della PET-TC.

Per quanto riguarda gli aspetti organizzativi correlati all'introduzione della PET-TC o PET-RM in ospedale l'attenzione è stata focalizzata sul processo di erogazione della prestazione e sullo stato di diffusione della tecnologia. La corretta esecuzione dell'esame PET-TC o PET-RM rende necessario disporre di personale aggiuntivo dedicato (una équipe "standard" prevede, ad esempio, per entrambe le tecnologie: 2 Tecnici di radiologia, 2 infermieri, 1 Medico Nucleare, 1 Radiologo oltre il supporto di Fisici Medici, Bioingegneri, etc.) opportunamente formato attraverso corsi di formazione e percorsi di credentialing e certificazione. Per quanto riguarda il tempo di scansione, la PET-TC presenta un tempo di scansione minore rispetto alla PET-RM (15÷30 min vs 40÷90min). La PET-TC presenta, inoltre, una maggiore diffusione sul mercato: l'idea di combinare la tecnologia PET con la TC risale ai primi anni '90 a cura del dott. Townsend, concretizzatasi nel primo sistema PET-TC immesso in commercio all'inizio del 2001. Nel 2008 erano già operativi oltre 2500 scanner PET-TC in tutto il mondo. Dal 2002 in poi, la PET-TC è stata una delle modalità di imaging con più rapida crescita. Il primo sistema integrato PET-RM, invece, è stato installato circa 10 anni dopo la prima installazione della prima PET-TC (2010) negli Stati Uniti. Nel 2017 erano stati installati negli USA circa 30 sistemi di PET-RM in

confronto ai circa 1.600 sistemi PET-TC. I sistemi PET-RM si sono diffusi, infatti, lentamente sia negli Stati Uniti che a livello internazionale. Questa tecnologia è stata acquisita principalmente da grandi centri ospedalieri accademici e di ricerca, che hanno utilizzato tali sistemi sia nella clinica ma anche per applicazioni sperimentali.

Dal punto di vista tecnologico, entrambe le modalità di imaging indagate presentano dei livelli di prestazione molto elevati pur tenuto conto delle diversità intrinseche progettuali e costruttive di entrambi i sistemi. Emergono soltanto alcune differenze legate alla gestione dell'apparecchiatura ed alle attività di manutenzione (i sistemi PET-RM richiedono più frequentemente controlli di qualità rispetto ai sistemi PET-TC). Attualmente sono presenti sul mercato quattro aziende che commercializzano tecnologie di PET-TC e due aziende di PET-RM.

Gli aspetti infrastrutturali da considerare per l'installazione di sistemi ibridi riguardano la progettazione di nuovi locali o l'adeguamento di spazi esistenti da dedicare all'attività della PET-TC o della PET-RM comprese le specifiche relative alla dimensione della stanza dedicata e alla portata del solaio sottostante. È necessario considerare le specifiche progettuali inerenti principalmente alla medicina nucleare con la gestione dei radiofarmaci (comune per entrambe le soluzioni, quali ad esempio: schermatura delle radiazioni; accesso diretto al ciclotrone (se presente) o installazione di un sistema di posta pneumatica o di tubazioni dirette e piombate per la consegna di radiotraccianti di breve durata, etc.), agli aspetti di radioprotezione (radiazioni ionizzanti per la TC) e schermatura dei locali (es. componenti a radiofrequenza della risonanza magnetica). Tali aspetti progettuali sono stati giudicati di similare complessità. I locali destinati ad ospitare sistemi PET-TC o PET-RM devono essere in grado di sopportare sistemi che possono pesare tra poco meno di 4 e 5 tonnellate per la PET-TC fino alle circa 13 tonnellate per la PET-RM. Al fine di installare una PET-TC, infine, la dimensione della stanza standard deve essere pari ad almeno 30÷40 m² contro i circa 75 m² per la PET-RM.

La valutazione economica, infine, è stata effettuata tramite l'analisi del *Total Cost of Ownership (TCO)* e del *Pay-Back Period* per lo specifico contesto dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù ipotizzando i possibili scenari correlati all'introduzione dell'una o dell'altra tecnologia in ospedale. Il *TCO* è stato calcolato prendendo in considerazione le seguenti voci di costo per entrambe le tecnologie ibride: Costo apparecchiatura, Costo installazione e adeguamen-

	PET-TC	PET-RM
Costi acquisto		
Costo della tecnologia	€ 1.670.000	€ 4.100.000
Costo opzioni aggiuntive tipiche	€ 280.000	€ 310.000
Formazione del personale sanitario	€ 13.000	€ 13.000
Formazione dei tecnici biomedici	€ 17.000	€ 17.100
Installazione e lavori di adeguamento dei locali	€ 750.000	€ 930.000
Totale costo acquisto	€ 2.730.000	€ 5.370.000
Costi di gestione su 10 anni		
Service/Manutenzione	€ 1.455.000	€ 3.145.000
Consumabili	€ 645.000	€ 645.000
Totale costi di gestione decennali	€ 2.100.000	€ 3.790.000
Total Cost of Ownership stimato per 10 anni	€ 4.830.000	€ 9.160.000

Tabella 1: Total-Cost of Ownership

to locali, Costo training, accessori, arredi e attrezzature specialistiche, Costo manutenzione. Nella seguente tabella 1 è riportato il *TCO* stimato nell'arco temporale di 10 anni delle due tecnologie a confronto.

Il *Pay-Back Period* è stato calcolato come il periodo necessario per recuperare l'investimento previsto per le tecnologie valutate considerando costi e ricavi descritti di seguito. I costi sono stati calcolati considerando le voci precedentemente descritte nel *TCO* più il costo del personale. Da considerare, inoltre, come costo cessante l'eliminazione dei costi derivanti dall'invio dei pazienti precedentemente trasferiti in altre strutture. I ricavi aggiuntivi, nell'ipotesi di portare a saturazione l'utilizzo complessivo dell'apparecchiatura, derivano, invece, dalle nuove prestazioni effettuate con la tecnologia ibrida.

Nel modello economico sono state ipotizzate anche le prestazioni aggiuntive relative all'utilizzo della tecnologia ibrida in modalità *stand alone* nella componente TC o RM. È stata stimata la capacità produttiva giornaliera associabile alla nuova apparecchiatura sulla base dei dati storici del triennio 2016÷2018 degli esami ambulatoriali effettuati nelle UU.OO. di Neuroradiologia (RM), Radiologia e Bioimaging (RM) e Radiologia (Palidoro e Santa Marinella) risultata pari a: 2 esami PET-TC o PET-RM, 9,5 esami RM e 10,5 esami TC (considerando gli esami attualmente effettuati a Roma). Negli scenari così ipotizzati il *Pay-Back Period* risulta pari a 14 anni ($T > 2029$) per la PET-RM e a 6 anni per la PET-TC.

Sintesi della valutazione

Gli aspetti sopra descritti, derivanti dalla ricerca delle evidenze e dal confronto con gli esperti dell'OPBG, sono stati discretizzati in specifici indicatori di valutazione di I e II livello e riportati in un albero decisionale (Figura 1) il cui vertice è rappresentato dal quesito di ricerca (HTA delle tecnologie ibride) mentre il primo livello è costituito dalle dimensioni identificate nel Core Model© EUnetHTA secondo quanto previsto dal Decision oriented Health Technology Assessment – DoHTA, (metodo sviluppato dall'OPBG e ricono-

sciuto a livello internazionale che integra l'EUnetHTA Core Model® con il metodo matematico dell'Analytic Hierarchy Process - AHP). Ad ognuno degli indicatori di livello più basso è stato associato un valore di peso e performance che ha permesso di addivenire alla valutazione finale delle tecnologie oggetto dello studio (Figure 2 e 3).

Conclusioni

Il progetto di HTA sulle tecnologie ibride PET-TC e PET-RM ha permesso di evidenziare una sostanziale equivalenza in

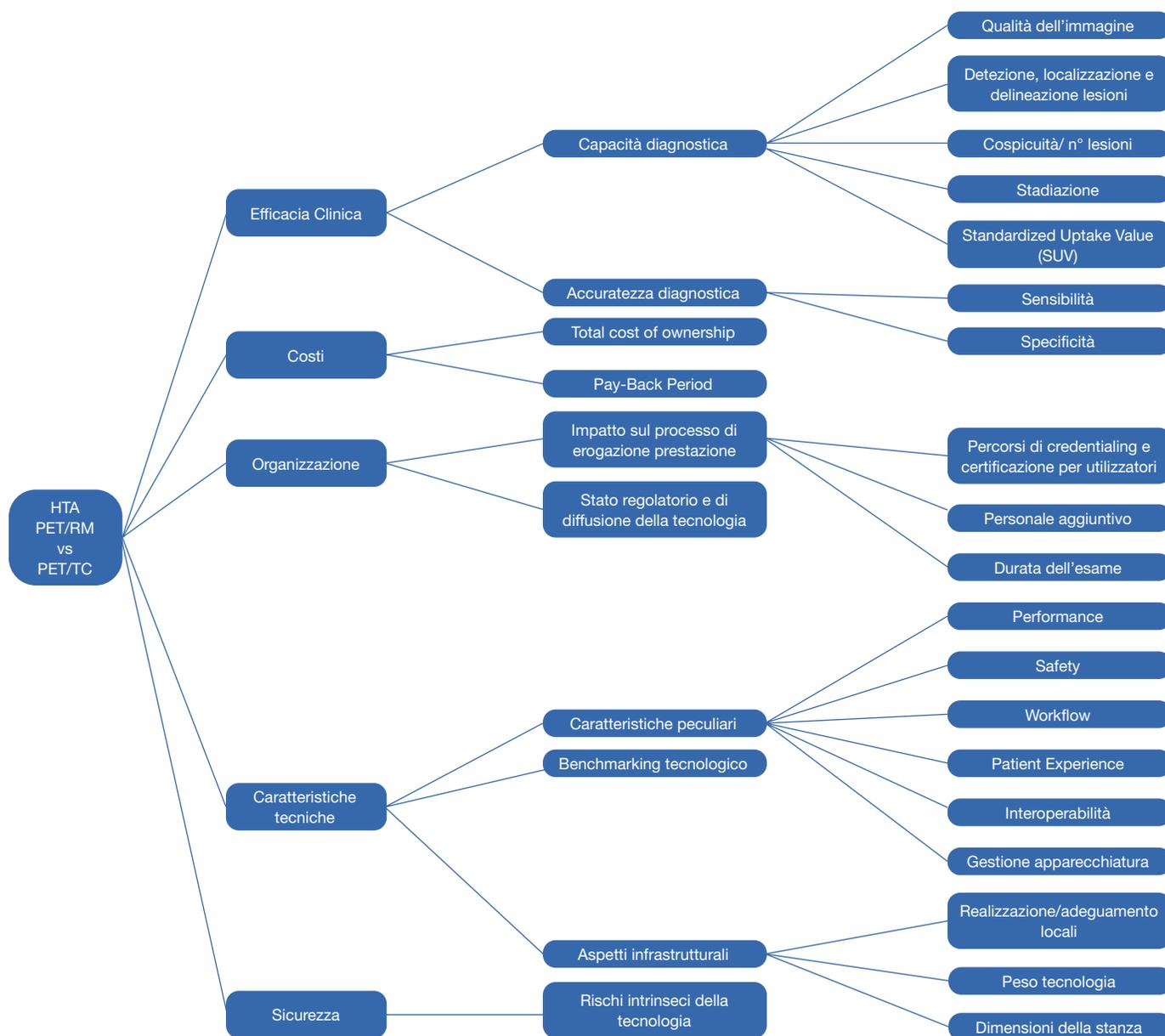


Figura 1: Albero decisionale HTA delle tecnologie ibride

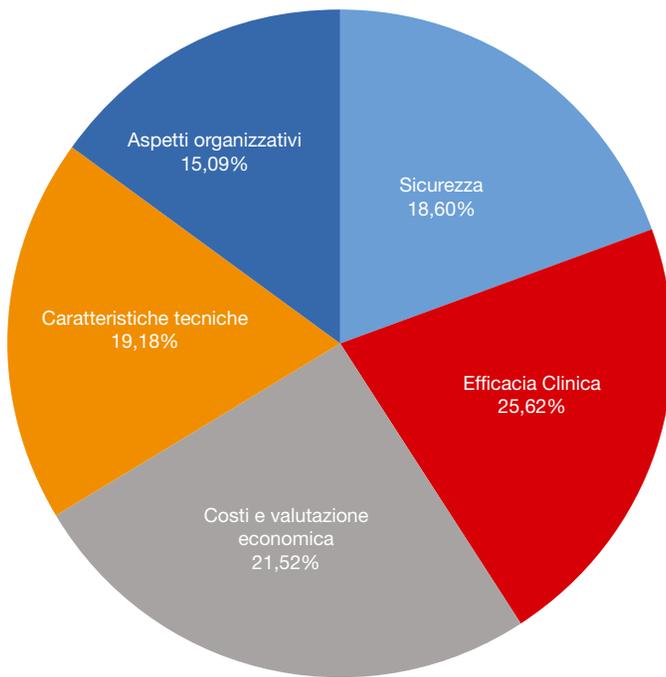


Figura 2: Sistema di pesi per la valutazione delle tecnologie ibride PET-TC e PET-RM

termini di beneficio clinico nell'ampia gamma di indicazioni per le quali viene proposto l'utilizzo. Nella nostra valutazione, tuttavia, è stato considerato come la PET-RM non esponga i pazienti a radiazioni ionizzanti aggiuntive come la PET-TC; il costo medio di acquisto della PET-TC (circa 1,7 milioni di €) sia pari a circa il 41% di quello della PET-RM (circa 4,1 milioni di €) e, infine, che la sola componente TC possa essere anche utilizzata singolarmente, come backup o come attività di supporto, permettendo anche un incremento della produttività in tal senso.

Alla luce di quanto sopra, in OPBG si è ritenuta la PET-TC una soluzione più sostenibile ed a maggiore valore rispetto alla PET-RM.

Almeno nel breve termine, si ritiene che l'utilizzo della PET-RM rimarrà probabilmente limitato ai grandi centri di ricerca e a programmi di oncologia e neurologia con grossi volumi di pazienti rispetto ai quali alcune evidenze suggeriscono possibili benefici aggiuntivi rispetto alla PET-TC. Sarà dunque compito della comunità scientifica di dimostrare l'eventuale presenza di ulteriori ed evidenti vantaggi della PET-RM rispetto alla PET-TC al fine di favorirne un impiego più diffuso.

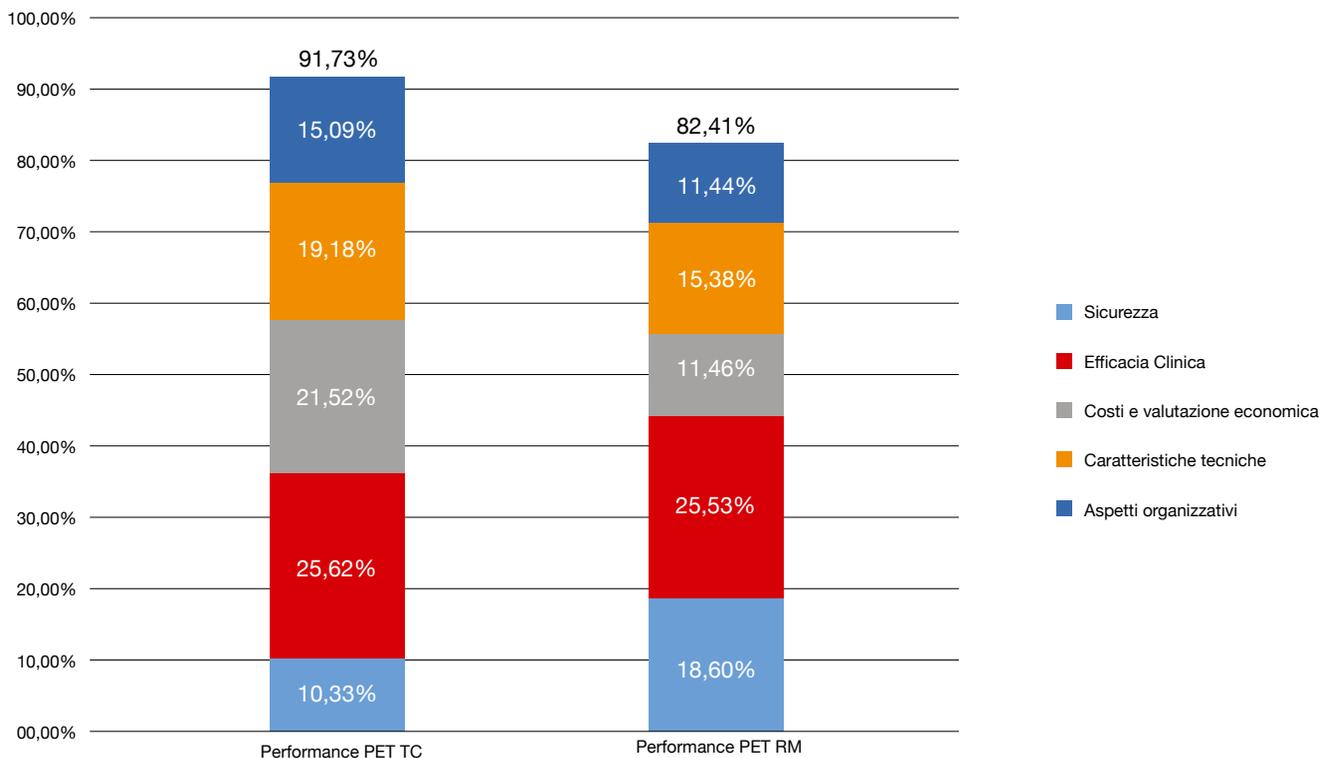


Figura 3: Performance delle tecnologie ibride PET-TC e PET-RM

	Punti di forza	Limiti
PET-TC	<ul style="list-style-type: none"> • Costo minore • Tecnologia ampiamente disponibile e consolidata • Protocolli di imaging consolidati • Esami eseguiti in soli 30 minuti • Evidenze comprovate • Accuratezza ben quantificata e dimostrata 	<ul style="list-style-type: none"> • Radiazioni ionizzanti (componente TC) • Limitato contrasto dei tessuti molli • L'esame TC veloce non fornisce ulteriore tempo per l'acquisizione di PET
PET-RM	<ul style="list-style-type: none"> • Nessuna radiazione ionizzante dalla componente RM • Miglioramento del contrasto dei tessuti molli • Aumento del tempo a disposizione per raccogliere i dati PET • Migliore correzione dei movimenti • Uso di agenti di contrasto specifici per la risonanza magnetica 	<ul style="list-style-type: none"> • Costo maggiore • Disponibilità limitata • Protocolli e indicazioni ancora in sviluppo • Gli esami prolungati • Richiede un tecnico esperto in MN e RM • L'accuratezza non è ancora ben determinata • Valutazione limitata del parenchima polmonare

Tabella 2 [Modificato da Ehman, 2017]



Riferimenti bibliografici principali

- M. Andellini, di Mauro, Faggiano F., Derrico P., Ritrovato M., Multiple Criteria Decision Analysis for Health Technology Assessment of Medical Devices: A Winning Hospital-Based Experience, J. Henriques *et al.* (Eds.): MEDICON 2019, IFMBE Proceedings 76, pp. 1783-1791, 2020.
- Singnurkar A., Comparison of 18F-FDG-PET/CT and 18F-FDG-PET/MR imaging in oncology, Ann Nucl Med. 2017
- Riola-Parada C., Systematic review Simultaneous PET/MRI vs PET/CT in oncology, Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2016
- ECRI, Technology Background: Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance (PET/MR) Systems. 2017
- ECRI, Evaluation Background: Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) Systems. 2017
- Ehman, E.C. *et al.*, PET/MRI: Where might it replace PET/CT? Journal of magnetic resonance imaging: JMRI, 2017. 46(5): p. 1247-1262.
- Ritrovato M., Faggiano F., Tedesco G., Derrico P. Decision-Oriented Health Technology Assessment: One Step Forward in Supporting the Decision-Making Process in Hospitals. Value Health. 2015 Jun;18(4): 505-11
- Townsend, D.W., Combined positron emission tomography-computed tomography: the historical perspective. Seminars in ultrasound, CT, and MR, 2008. 29(4): p. 232-5.