La Radiofarmacia al servizio dell'innovazione in Oncologia

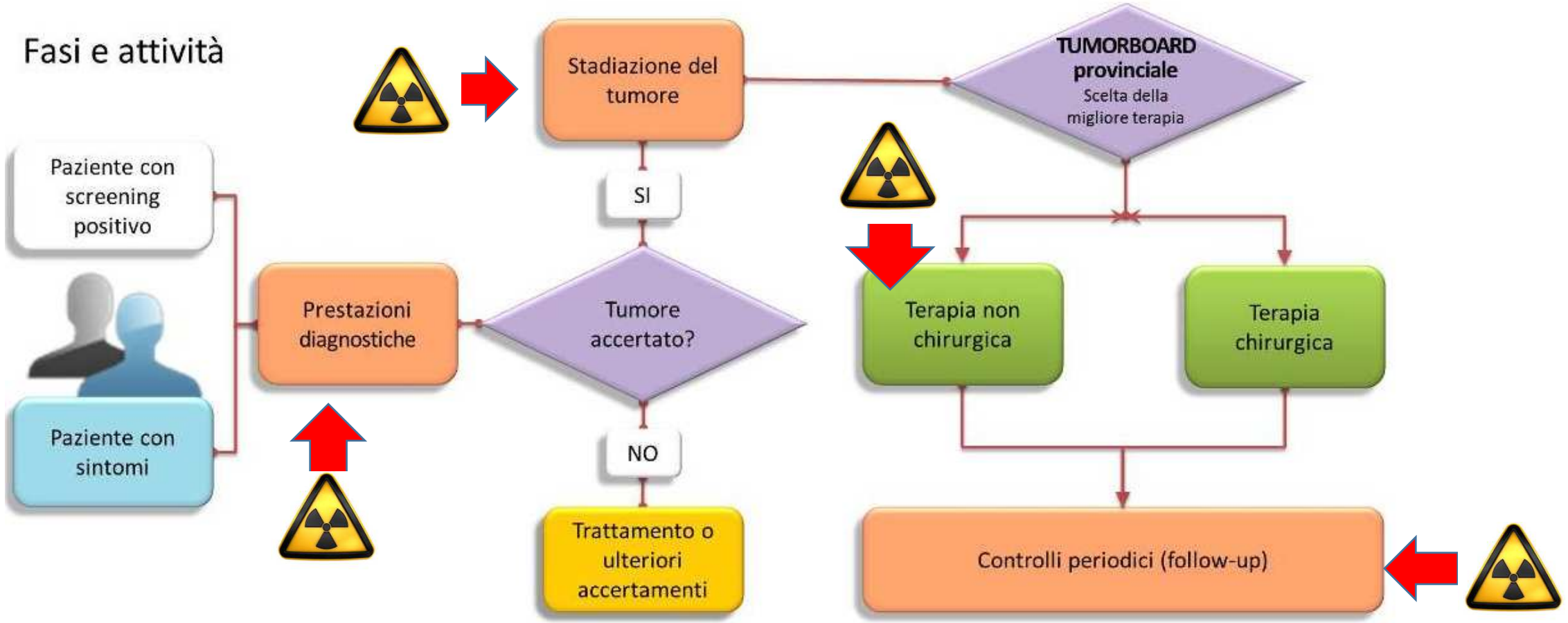
Valentina Di Iorio

Dichiarazione di trasparenza/interessi

La sottoscritta Di Iorio Valentina, in qualità di relatore dell'evento XL Congresso Nazionale SIFO, ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interesse, pagine 18 e 19 dell'Accordo Stato-Regione del 19 aprile 2012, dichiara:

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
INTERESSI DIRETTI:				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	x	☐	☐	☐ obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	x	☐	☐	☐ obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	x	☐	☐	☐ facoltativo
2. Consulenza per una società	x	☐	☐	☐ facoltativo
3. Consulente strategico per una società	x	☐	☐	☐ facoltativo
4. Interessi finanziari	x	☐	☐	☐ facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	x	☐	☐	☐ facoltativo
INTERESSI INDIRETTI:				
6. Sperimentatore principale	x	☐	☐	☐ facoltativo
7. Sperimentatore	x	☐	☐	☐ facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	x	☐	☐	☐ facoltativo
9. Interessi Familiari	x	☐	☐	☐ facoltativo

Quando il paziente incontra i radiofarmaci nel suo percorso?



Caratteristiche dei Radiofarmaci

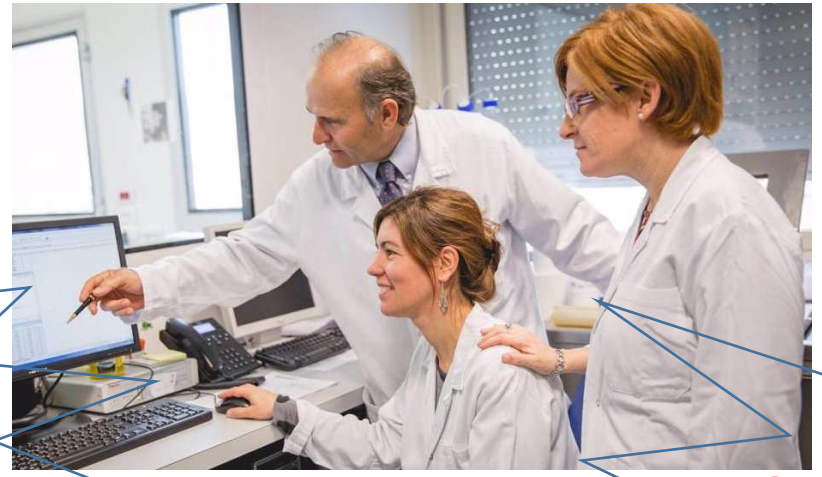
Radiofarmaco: qualsiasi medicinale che, quando e' pronto per l'uso, include uno o piu' radionuclidi (isotopi radioattivi) incorporati a scopo sanitario

DECRETO LEGISLATIVO 24 aprile 2006, n. 219 Titolo I DEFINIZIONI Art. 1.

1. Natura radioattiva (radioprotezione della popolazione e degli operatori)
2. Limitata validità dipendente dall'emivita del radionuclide (ART activity reference time)
3. Le quantità somministrate sono nell'ordine dei nano/picogrammi lontane dai mg/g dei farmaci; NON hanno azione farmacologica ma azione fisica basata sulla radioattività (mCi, MBq, kBq)
4. Richiedono l'effettuazione di CQ prima della somministrazione al paziente:
   - Controllo visivo del preparato (limpido, assenza di particolato)
   - Purezza radionuclidica
   - Purezza radiochimica
   - Purezza chimica
   - pH

   In virtù della limitata validità alcuni CQ possono essere effettuati solo dopo il rilascio per l'utilizzo clinico:
   - Controlli microbiologici: sterilità e assenza di endotossine
   - Solventi residui
   - Purezza radionuclidica (impurezze a lunga emivita)

Il (Radio)farmacista in Medicina Nucleare



Supporto tecnico

Supporto regolatorio

V09 - RADIOFARMACI DIAGNOSTICI
V09A - SISTEMA NERVOSO CENTRALE
V09AA - COMPOSTI DEL TECNEZIO 99MTC
V09AA01 - ESAMETAZINA
V09AA02 - TECNEZIO-99MTC-BICISATO
V09AB - COMPOSTI DELLO IODIO 123I
V09AB03 - IODIO-123I-IOFLUPANO
V09AX - ALTRI RADIOFARMACI DIAGNOSTICI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE
V09AX04 - FLUTEMETAMOLO-18F
V09AX05 - FLORBETAPIR-18F
V09B - SCHELETRO
V09BA - COMPOSTI DEL TECNEZIO 99MTC
V09BA01 - TECNEZIO-99MTC-ACIDO OXIDRONICO
V09C - APPARATO RENALE
V09CA - COMPOSTI DEL TECNEZIO 99MTC
V09CA03 - TECNEZIO-99MTC-MERTIATIDE
V09D - SISTEMA EPATICO E RETICOLO-ENDOTELIALE
V09DX - ALTRI RADIOFARMACI DIAGNOSTICI DEL SISTEMA EPATICO E RETICOLO-ENDOTELIALE
V09DX01 - SELENIO-75SE-ACIDO TAUROSELCOLICO
V09E - APPARATO RESPIRATORIO
V09EA - TECNEZIO 99MTC, PER INALAZIONE
V09EA02 - TECNEZIO-99MTC-TECNEGAS
V09EB - TECNEZIO 99MTC, PARTICELLE INIETTABILI
V09EB01 - TECNEZIO-99MTC-MACROSALB
V09F - TIROIDE
V09FX - RADIOFARMACI DIAGNOSTICI TIRODEI VARI
V09FX01 - TECNEZIO-99MTC-PERTECNETATO
V09FX02 - SODIO IODURO (123I)
V09FX03 - SODIO IODURO (131I)
V09G - SISTEMA CARDIOVASCOLARE
V09GA - COMPOSTI DEL TECNEZIO 99MTC
V09GA01 - TECNEZIO-99MTC-SESTAMIBI
V09GA02 - TECNEZIO-99MTC-TETROFOSMINA
V09GA04 - TECNEZIO-99MTC-ALBUMINA UMANA
V09GA06 - TECNEZIO-99MTC-CELLULE MARCATE CON STAGNO
V09I - RILEVAZIONE DI TUMORI
V09IA - COMPOSTI DEL TECNEZIO 99MTC
V09IA07 - TECHNETIUM (99MTC) HYNIC-OCTREOTIDE
V09IA09 - TECNEZIO-99MTC-TILMANOCEPT
V09IB - COMPOSTI DELL'INDIO 111IN
V09IB01 - IODIO (111 IN) PENTETREOTIDE
V09IX - ALTRI RADIOFARMACI DIAGNOSTICI PER LA RILEVAZIONE DI TUMORI
V09IX01 - IODIO-123I-IOBENGUANO
V09IX04 - FLUDEOXYGLUCOSIO (18F)
V09IX05 - FLUORODOPA (18F)
V09IX06 - SODIO FLUORURO (18F)
V09IX07 - FLUOROMETILCOLINA (18F)
V09IX09 - GALLIO (68GA) EDOTREOTIDE
V09IX10 - FLUOROETIL-L-TIROSINA (18F)
V09IX12 - FLUCICOVINA (18F)
V09X - ALTRI RADIOFARMACI DIAGNOSTICI

V10 - RADIOFARMACI TERAPEUTICI
V10B - PALLIATIVI DEL DOLORE (AGENTI OSTEOFILI)
V10BX - RADIOFARMACI PALLIATIVI DEL DOLORE VARI
V10BX02 - SAMARIO-153SM-LEXIDRONAM
V10X - ALTRI RADIOFARMACI TERAPEUTICI
V10X - ALTRI RADIOFARMACI TERAPEUTICI
V10X - ALTRI RADIOFARMACI TERAPEUTICI
V10XA - COMPOSTI DELLO IODIO 131I
V10XA01 - IODIO-131I-SODIOIODURO
V10XX - RADIOFARMACI TERAPEUTICI VARI
V10XX02 - IBRITUMOMAB TIUXETAN [90Y]
V10XX03 - RADIO-223RA-DICLORURO
V10XX04 - LUTEZIO (177LU) OXODOTREOTIDE

Nella maggior parte dei casi, i radiofarmaci devono essere preparati immediatamente prima dell'uso clinico

Norme di buona preparazione dei radiofarmaci per medicina nucleare

NORME DI BUONA PREPARAZIONE DEI RADIOFARMACI PER MEDICINA NUCLEARE*

SERIE GENERALE

Spediz. abb. post. 45% - art. 2, comma 20/b Legge 23-12-1996, n. 662 - Filiale di Roma

Anno 146° — Numero 168

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA Roma - Giovedì, 21 luglio 2005

SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 06 85081

La Gazzetta Ufficiale, oltre alla Serie generale, pubblica quattro Serie speciali, ciascuna contraddistinta con autonoma numerazione:

La manipolazione di cellule o tessuti autologhi diversa dalla semplice separazione delle componenti cellulari e acellulari del sangue può configurare la preparazione di un prodotto per terapia cellulare somatica; in questo caso, per tutto ciò che non concerne strettamente la radiomarcatura devono essere applicate le normative relative ai prodotti per terapia cellulare somatica.

Kit.

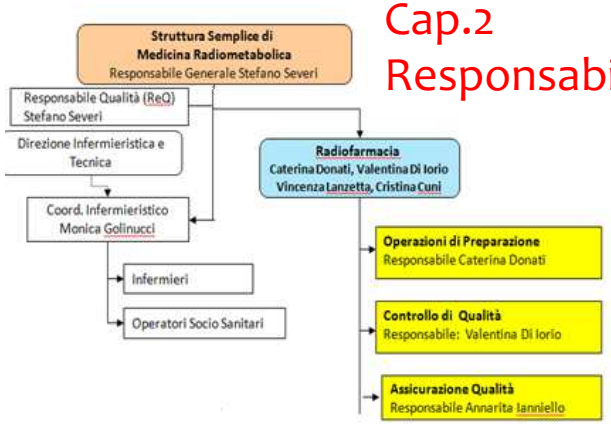
Ogni preparazione, per la quale sia stata rilasciata l'autorizzazione all'immissione in commercio (A.I.C.), che deve essere ricostituita e/o combinata con dei radionuclidi nella preparazione radiofarmaceutica finale, generalmente prima del suo uso.

Preparazione Estemporanea.

Preparazione radiofarmaceutica realizzata nel laboratorio di preparazione dei radiofarmaci in base ad una prescrizione medica od alle indicazioni di una Farmacopea.

Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare

Cap.2 Responsabilità

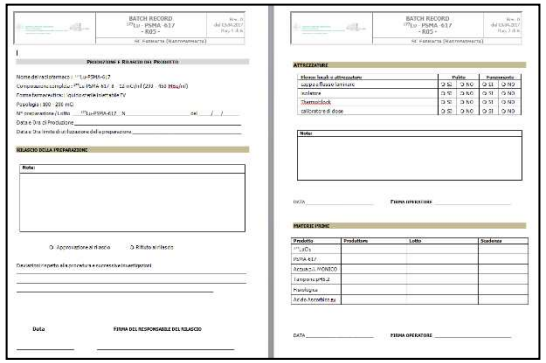


Cap.3 Personale

formazione e informazione

Cap.4 Documentazione

Procedure operative
Batch record
Materie prime
Registrazioni
Etichette



Cap.1 Radioprotezione

Cap.11 Aspetti microbiologici

Tecnica asettica e sterilizzazione terminale
Controlli di prodotto e di processo
Sterilità, assenza endotossine,
mediafill, controlli microbiologici ambientali

Cap.5 Laboratorio e attrezzature

Zona di produzione / zona CQ
Idoenità e piano dei controlli
Classi ambientali (isolatore A/D; A/B)

Il Laboratorio di Radiofarmacia

Laboratorio di produzione

Laboratorio di Controllo di Qualità

Radiocromatografo per TLC

pH-metro

Gascromatografo

Allestimenti personalizzati in Radiofarmacia: Radiofarmaco pronto all'uso

Radio-223 dicloruro

4.1 Indicazioni terapeutiche

in monoterapia o in associazione con un analogo dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (*Luteinising Hormone-Releasing Hormone*, LHRH) è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (*metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*, mCRPC), con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note, in progressione dopo almeno due precedenti linee di terapia sistemica per il mCRPC (diverse dagli analoghi del LHRH) o non eleggibili ai trattamenti sistemici disponibili per il mCRPC (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Il regime posologico consiste in un'attività di 55 kBq per kg di peso corporeo, somministrata ad intervalli di 4 settimane per 6 iniezioni.

Al momento dell'ordine viene segnalato alla Ditta il peso corporeo del paziente, il ciclo e la data di terapia

MODULO RADIO 223

Data:	Mittente:

Customer Service team Ospedali
Fax No.: 800 556444
Numero verde: 800 532999

I.D. PAZIENTE: ____

Data richiesta di trattamento *(la consegna avverrà entro e non oltre un giorno prima della data di trattamento)*	Attività *(N.B. inserire solo un campo)*		Ciclo trattamento
	Peso del Paziente	MBq richiesto *(in alternativa al peso)*	
			1
			2
			3
			4
			5
			6

E' necessario indicare:

- il no. d'ordine del centro: ____
- CIG – codice identificativo gare: ____

Note

Attenzione: questa scheda non sostituisce l'ordine di acquisto. L'ordine di acquisto per ciclo di terapia dovrà pervenire almeno 8 giorni prima della data di trattamento

Nome _____ Firma _____

$$\text{Volume da somministrare (mL)} = \frac{\text{Peso corporeo (kg) x attività (55 kBq/kg peso corporeo)}}{\text{fattore DK x 1.100 kBq/mL}}$$

Fattore di decadimento da calcolare rispetto alla data di riferimento

Customer Purchase Order No.: **598**
Order:264894835
Xofigo VL 1x6ML IT (NIST 2015)
Material No.: **85051164**
Batch No.: ~~ET10957A0~~
Activity on ART: **6.60 MBq**
Reference Time: **2018-03-27** 12:00 noon CET
Expiry date: **2018-04-10**

Volume= 70Kg X 55KBq/kg / 0,94 X 1.100 KBq/ml

Volume= 3,72 ml

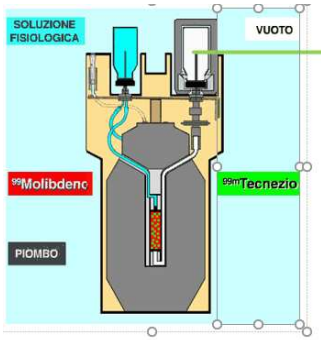
CQ

- Visivo
- Prelievo dose

Allestimenti personalizzati in Radiofarmacia

Kit

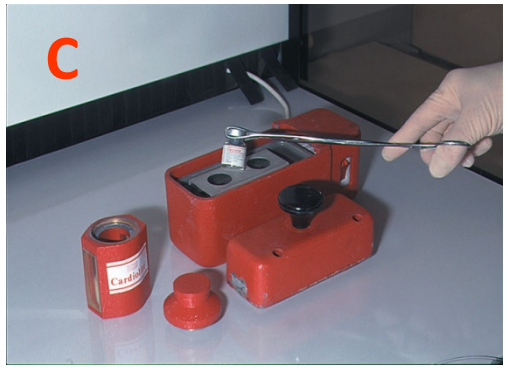
(^{99m}Tc) Sestamibi

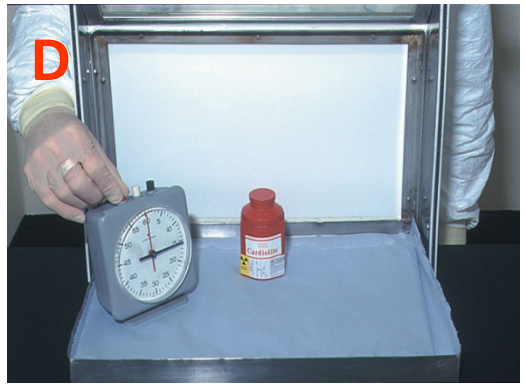


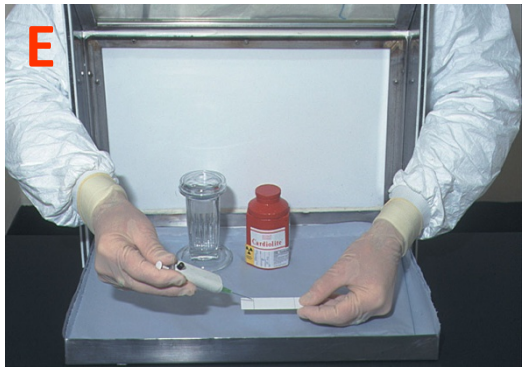
$Na[^{99m}TcO_4]$

Preparazione

Kit freddo liofilizzato



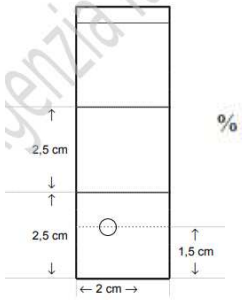




Le istruzioni per la preparazione ed il controllo di qualità sono descritte al paragrafo 12 del RCP

Controllo di Qualità: Controllare la purezza radiochimica prima della somministrazione al paziente in base al metodo radio TLC descritto

Identificare le macchie radioattive in base al loro valore di Rf:
- le forme ridotte o idrolizzate di Tc-99m restano sulla linea di partenza (Rf = 0,0 - 0,1).
- il pertecnetato $^{99m}TcO_4^-$ libero, non legato, migra con il solvente (Rf = 0,4 - 0,7).
- il complesso tecnezio (^{99m}Tc) sestamibi migra con il fronte del solvente (Rf = 0,8 - 1,0).



$$\% PRC = \frac{\text{Att. parte superiore}}{\text{Att. somma di tutte le parti}} \times 100\%$$

Allestimenti personalizzati in Radiofarmacia:

Kit

Gallio (^{68}Ga) edotreotide

Le istruzioni per la preparazione ed il controllo di qualità sono descritte in RCP

CONFEZIONI

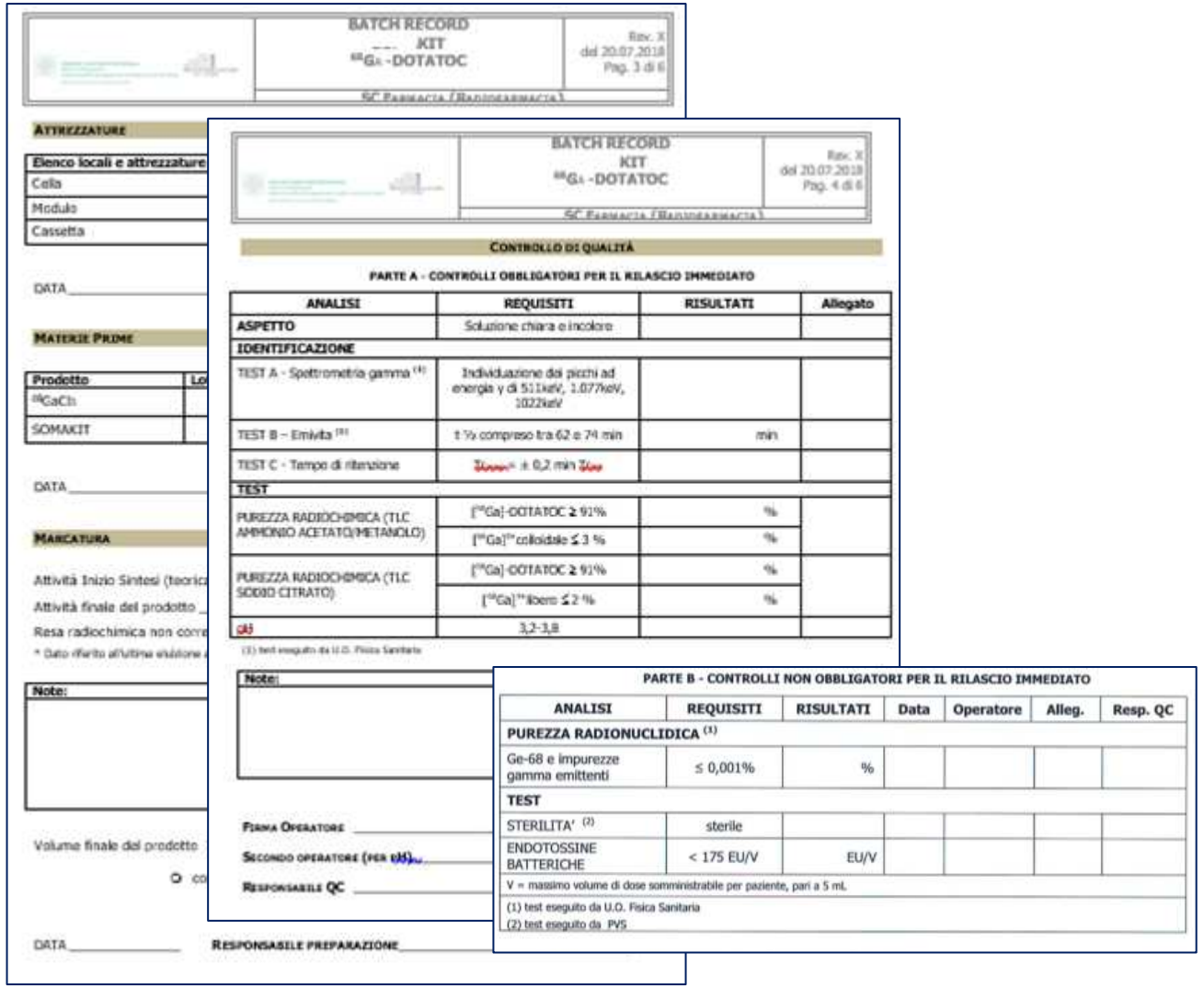
Denominazione

40 MCG- KIT PER PREPARAZIONE RADIOFARMACEUTICA- USO ENDOVENOSO- POLVERE: FLACONCINO (VETRO), TAMPONE DI REAZIONE: FLACONCINO (COP)- POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE: 40 MCG, TAMPONE DI REAZIONE: 1 ML- 1 FLACONCINO + 1 FLACONCINO

Preparazione

Controllo di qualità

TEST	Criteri di accettabilità	Metodo
Ispezione visiva	Soluzione limpida, priva di particolato visibile	Ispezione visiva
pH	3,2-3,8	Strisce indicatrici di pH
Efficienza di marcatura - ^{68}Ga colloidale	≤3,0%	Cromatografia su strato sottile 1
Efficienza di marcatura - ^{68}Ga libero	≤2,0%	Cromatografia su strato sottile 2



BATCH RECORD
KIT
^{68}Ga -DOTATOC

ATTREZZATURE

Elenco locali e attrezzature
Cella
Modulo
Cassetta

DATA

MATERIE PRIME

Prodotto	Lo
^{68}GaCl3	
SOMAKIT	

DATA

MARCATURA

Attività Inizio Sintesi (teorica

Attività finale del prodotto

Resa radiochimica non corr

Note:

Volume finale del prodotto

DATA

RESPONSABILE PREPARAZIONE

BATCH RECORD
KIT
^{68}Ga -DOTATOC

CONTROLLO DI QUALITÀ

PARTE A - CONTROLLI OBBLIGATORI PER IL RILASCIO IMMEDIATO

ANALISI	REQUISITI	RISULTATI	Allegato
ASPETTO	Soluzione chiara e incolore		
IDENTIFICAZIONE			
TEST A - Spettrometria gamma (1)	Individuazione dei picchi ad energia γ di 511keV, 1.077keV, 1022keV		
TEST B – Emivita (1)	t ½ compreso tra 62 e 74 min	min	
TEST C - Tempo di ritenzione	[illegible] ± 0,2 min [illegible]		
TEST			
PUREZZA RADIOCHIMICA (TLC AMMONIO ACETATO/METANOLO)	[^{68}Ga]-DOTATOC ≥ 91%	%	
	[^{68}Ga]$^{3+}$ colloidale ≤ 3 %	%	
PUREZZA RADIOCHIMICA (TLC SODIO CITRATO)	[^{68}Ga]-DOTATOC ≥ 91%	%	
	[^{68}Ga]$^{3+}$ libero ≤ 2 %	%	
pH	3,2-3,8		

(1) test eseguito da U.O. Fisica Sanitaria

Note:

FIRMA OPERATORE

SECONDO OPERATORE (PER [illegible])

RESPONSABILE QC

PARTE B - CONTROLLI NON OBBLIGATORI PER IL RILASCIO IMMEDIATO

ANALISI	REQUISITI	RISULTATI	Data	Operatore	Alleg.	Resp. QC
PUREZZA RADIONUCLIDICA (1)						
Ge-68 e impurezze gamma emittenti	≤ 0,001%	%				
TEST						
STERILITA' (2)	sterile					
ENDOTOSSINE BATTERICHE	< 175 EU/V	EU/V				

V = massimo volume di dose somministrabile per paziente, pari a 5 mL

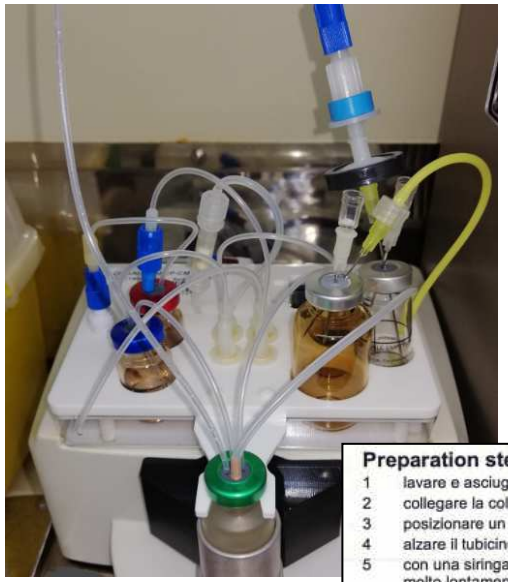
(1) test eseguito da U.O. Fisica Sanitaria
(2) test eseguito da PVS

Allestimenti personalizzati in Radiofarmacia

Preparazione estemporanea- formula officinale

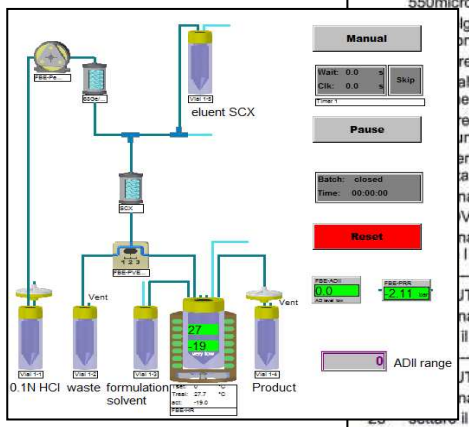
Gallio (^{68}Ga) edotreotide

Le specifiche ed i controlli di qualità sono descritti nella monografia della Farmacopea Europea



Preparazione

Modulo di sintesi



Preparation steps:

1 lavare e asciugare la cartuccia Light CM con 10ml di acqua e 10ml di aria
2 collegare la colonnina bianca (SCX) nell apposito spazio della cassetta
3 posizionare un ago di sfiato sulla vial 1-3
4 alzare il tubicino della vial 1-3 collegata al reattore
5 con una siringa da 10ml non fornita prelevare 5ml di acqua Monico e introdurli molto lentamente nella vial 1-3 senza far risalire il liquido
6 al termine del riempimento trasferire l ago di sfiato nella vial vuota
7 con una siringa verde da 1ml non fornita SENZA USARE AGHI prelevare 550microlitri di eluente aceton free (E)
lgere la vial 1-5 ed introdurvi molto lentamente l eluente facendo
ne a non farlo risalire lungo il capillare
re la linea corta alla vial eluente 1-5
al vuota sghierata miscelare 2ml di acqua Monico, 400microlitri di
e (T), 25microlitri di Vit C e 40microlitri di peptide DOTATOC
re l adattatore F-F per introdurre la miscela in reattore attraverso la linea
unga
ere l adattatore F-F e collegare in serie la cartuccia LIGHT CM, il filtro
ante NERO e l ago giallo lungo
nare un AGO DI SFIATO sul vial prodotto ed inserire l ago giallo lungo
VERE l ago di sfiato dal vial vuoto
nare il vial waste in dotazione nel proprio alloggio, introdurvi un ago di
l ago giallo della cassetta

UTILIZZA UN SOLO GENERATORE
nare il generatore desiderato girando la valvola tre vie
il tempo della peristaltica a 200 secondi

UTILIZZANO ENTRAMBI I GENERATORI
nare i generatori girando la valvola tre vie
il tempo della peristaltica a 400 secondi

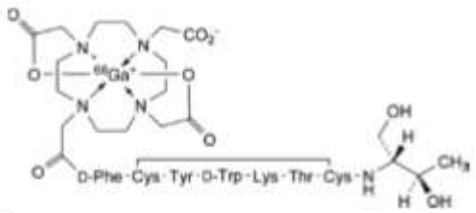
24
25 controllare la riserva di HCl
26 collegare la cassetta al generatore e posizionarla sul modulo

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 7.6

01/2013:2482

GALLIUM (^{68}Ga) EDOTREOTIDE INJECTION

Gallii (^{68}Ga) edotreotidi solutio iniectabilis



$C_{65}H_{89}{}^{68}GaN_{14}O_{18}S_2$ M_r 1487

DEFINITION

Sterile solution of a complex of gallium-68 with edotreotide (*N*-[[4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl]acetyl]-D-phenylalanyl-L-cysteinyl-L-tyrosyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-threonyl-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl]-L-cysteinamide cyclic (2→7)-disulfide) (gallium-68 DOTATOC).

Content:

– *gallium-68*: 90 per cent to 110 per cent of the declared gallium-68 radioactivity at the date and time stated on the label;

– *edotreotide*: maximum 50 µg per maximum recommended dose in millilitres.

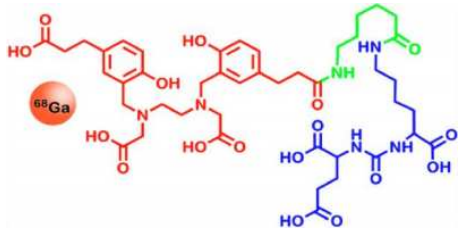
Controllo di Qualità

CQ PRE RILASCIO	REQUISITI
ASPETTO	Soluzione chiara e incolore
IDENTIFICAZIONE	
TEST A - Spettrometria gamma	Individuazione dei picchi ad energia γ di 511keV, 1.077keV, 1022keV
TEST B – Emivita	t ½ compreso tra 62 e 74 min
TEST C - Tempo di ritenzione	$Tr_{camp.}$= ± 0,2 min $Tr_{std.}$
TEST	
PUREZZA RADIOCHIMICA (TLC)	[^{68}Ga]-DOTATOC ³ 91%
	[^{68}Ga]$^{3+}$colloidale £ 3 %
PUREZZA RADIOCHIMICA (HPLC)	[^{68}Ga]-DOTATOC ³ 91%
	[^{68}Ga]$^{3+}$libero £ 2 %
PUREZZA CHIMICA (HPLC)	
DOTATOC, frammenti complessi metallici c compreso tra 0.8 e 1. DOTATOC	
pH	
TEST INTEGRITA' DEL	

CQ POST RILASCIO	REQUISITI
PUREZZA RADIONUCLIDICA	
Ge-68 e impurezze gamma emittenti	≤ 0,001%
TEST	
STERILITA'	sterile
ENDOTOSSINE BATTERICHE	< 175 EU/V

Allestimenti personalizzati in Radiofarmacia

Preparazione estemporanea- radiofarmaco sperimentale:

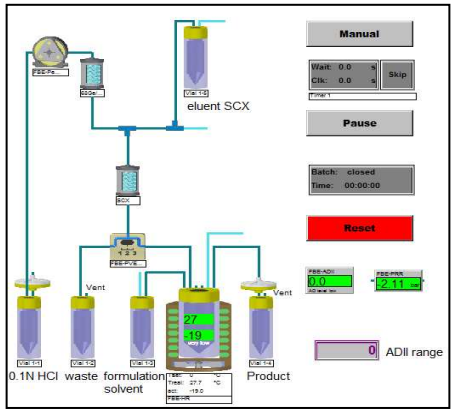


^{68}Ga-HBED-CC-PSMA

Le informazioni relative alla qualita' dell'investigational medicinal product (IMP) sono descritte nell'Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) redatte in conformita' alla normative vigente

Preparazione

Modulo di sintesi



No.	Preparation Steps
1	PRECONDIZIONARE la cartuccia Light CM con acqua Monico
2	introdurre 5 ml di ACQUA P.I. in vial 1-3 su cui è posizionato un ago di sfiato
3	rimuovere l ago di sfiato dal vial 1-3 e posizonarlo sul vial VUOTO
4	introdurre lentamente 800 microlitri di ELUENTE nel vial 1-5 facendo attenzione a non farli risalire lungo il capillare
5	collegare la linea libera corta al vial dell eluente (1-5)
6	miscelare 400 microlitri di TAMPONE con 30 microlitri di precursore PSMA e 200 microlitri di ASCORBICO
7	utilizzare l adattatore F-F per introdurre la miscela in reattore attraverso la linea libera lunga
8	rimuovere l adattatore F-F e collegare in serie la CARTUCCIA Light CM, il FILTRO sterilizzante ed un AGO lungo
9	posizionare un ago di SFIATO sul vial prodotto e inserire l ago collegato al blocco cartuccia-filtro
10	RIMUOVERE lo sfiato dal vial vuoto
11	----------
12	SE SI UTILIZZA UN SOLO GENERATORE
13	selezionare il generatore desiderato girando la VALVOLA BLU del doppio-tre-vie libero in cella
14	posizionare il vial di WASTE in dotazione nel proprio alloggio e introdurvi uno sfiato e l ago giallo della cassetta
15	settare il tempo della PERISTALTICA a 200 secondi
16	----------
17	SE SI UTILIZZANO ENTRAMBI I GENERATORI
18	selezionare il generatore desiderato girando la VALVOLA BLU del doppio-tre-vie libero in cella
19	utilizzare TECNEVIAL da 30ml non in dotazione come waste, introdurvi un ago di sfiato e SOLO POI l ago giallo della cassetta
20	settare il tempo della PERISTALTICA a 400 secondi
21	----------
22	controllare la riserva di HCl 1N
23	collegare il generatore alla cassetta e posizionarla sul modulo

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 September 2017
EMA/CHMP/QWP/545525/2017
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Guideline on the requirements for the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials

Draft agreed by Quality Working Party	December 2015
Adopted by CHMP for release for consultation	December 2015
Consultation of European Commission ad hoc group on clinical trials	February 2016
Start of public consultation	12 April 2016
End of consultation (deadline for comments)	12 October 2016
Agreed by Quality Working Party	May 2017
Consultation of European Commission ad hoc group on clinical trials	June 2017
Adopted by CHMP	14 September 2017
Date for coming into effect	6 months after publication

This guideline replaces the "Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials" (CHMP/QWP/185401/2004 final)

Controllo di Qualità

CQ PRE RILASCIO	REQUISITI
ASPETTO	Soluzione chiara e incolore
IDENTIFICAZIONE	
TEST A - Spettrometria gamma	Presenza di tre picchi ad energia γ di 511keV, 1.077keV e 1022keV
TEST B – Emivita	$T_{1/2}$ tra 62 e 74 min
TEST C - Tempo di ritenzione	Std ± 0.2 min
TEST	
PUREZZA RADIOCHIMICA (TLC)	[^{68}Ga]-HBED-CC-PSMA ³ 95%
	[^{68}Ga]$^{3+}$colloidale ≤ 3 %

CQ POST RILASCIO	REQUISITI
PUREZZA RADIONUCLIDICA	
PUREZZ (HPLC) — Ge-68 e impurezze gamma emittenti	≤ 0,001%
pH — **TEST**	
TEST FILTRO — STERILITA'	sterile
ENDOTOSSINE BATTERICHE	< 175 EU/V

Preparazioni estemporanee: batch record

BATCH RECORD
^{68}Ga -DOTATOC
- R02 -
Rev. 4
del 13.03.2017
Pag. 2 di 6
SC Farmacia (Radiofarmacia)

- Sezione 2 -
Produzione e Rilascio del Prodotto

Nome del radiofarmaco : ^{68}Ga-Dotatoc
Composizione completa : ^{68}Ga- DOTA-Tyr3-octreotide
Forma farmaceutica: Liquido sterile iniettabile EV
Posologia : 100 - 200MBq
N° preparazione / Lotto _____
Data e Ora di Produzione _____
Data e Ora limite di utilizzazione della preparazione _____

Rilascio della Preparazione

Note:

❍ Approvazione al rilascio ❍ Ri

Deviazioni rispetto alla procedura e successive investiga

Data **Firma del R**

BATCH RECORD
^{68}Ga -DOTATOC
- R02 -
Rev. 4
del 13.03.2017
Pag. 3 di 6
SC Farmacia (Radiofarmacia)

Attrezzature

Elenco locali e attrezzature	Pulito	Funzionante

BATCH RECORD
^{68}Ga -DOTATOC
- R02 -
Rev. 4
del 13.03.2017
Pag. 4 di 6
SC Farmacia (Radiofarmacia)

Marcatura

Attività Inizio Sintesi (teorica*)_____
Attività finale del prodotto _____
Resa radiochimica non corretta teorica (%)_____
* Dato riferito all'ultima eluizione a perdere o calcolato mediante apposito programma fornito dalla Fisica Sanitaria

Note:

Allegati: BATCH REPORT DEL MODULO DI SINTESI

Volume finale del prodotto 7.0mL

❍ conforme ❍ non conforme

Deviazioni rispetto alla procedura e successive investigazioni

DATA_____ **Responsabile preparazione**_____

BATCH RECORD
^{68}Ga -DOTATOC
- R02 -
Rev. 4
del 13.03.2017
Pag. 5 di 6
SC Farmacia (Radiofarmacia)

Controllo di qualità

PARTE A - CONTROLLI OBBLIGATORI PER IL RILASCIO IMMEDIATO

ANALISI	REQUISITI	RISULTATI	Allegato
ASPETTO	Soluzione chiara e incolore		
IDENTIFICAZIONE			
TEST A - Spettrometria gamma (1)	Individuazione dei picchi ad energia γ di 511keV, 1.077keV,		
TEST B – Emivita (1)			
TEST C - Tempo di ritenzione			
TEST			
PUREZZA RADIOCHIMICA (TLC)			
PUREZZA RADIOCHIMICA (HPLC			
PUREZZA CHIMICA (HPLC)			
DOTATOC, frammenti e comples metallici con Tc compreso tra 0. 1.4 rispetto a DOTATOC			
pH			
TEST INTEGRITA' DEL FILTRO			

(1) test eseguito da U.O. Fisica Sanitar

Note:

Firma Operatore _____
Secondo operatore (per pH)_____
Responsabile QC _____

BATCH RECORD
^{68}Ga -DOTATOC
- R02 -
Rev. 4
del 13.03.2017
Pag. 6 di 6
SC Farmacia (Radiofarmacia)

PARTE B - CONTROLLI NON OBBLIGATORI PER IL RILASCIO IMMEDIATO

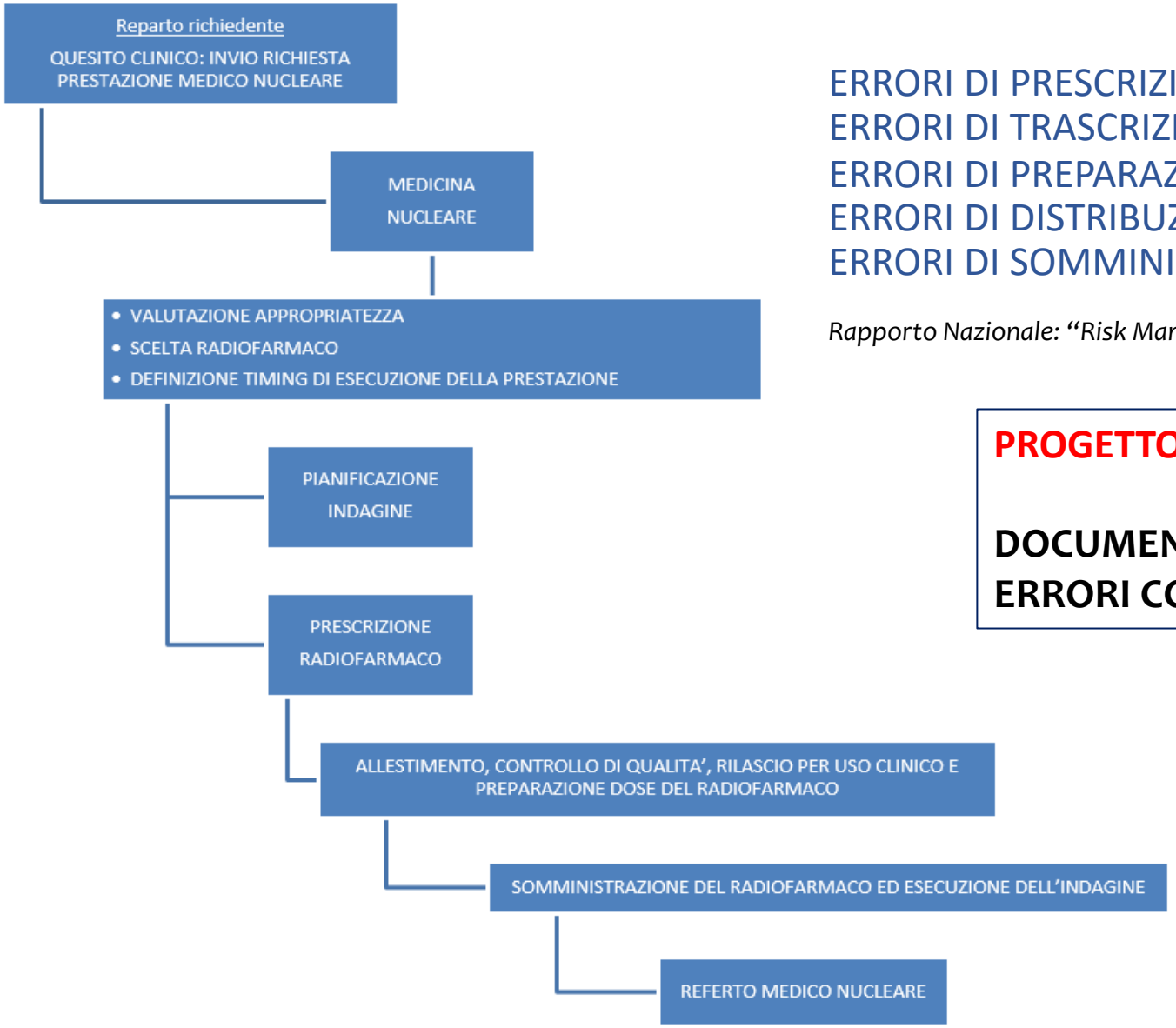
ANALISI	REQUISITI	RISULTATI	Data	Operatore	Alleg.	Resp. QC
PUREZZA RADIONUCLIDICA (1)						
Ge-68 e impurezze gamma emittenti	≤ 0,001%	%				
TEST						
STERILITA' (2)	sterile					
ENDOTOSSINE BATTERICHE	< 175 EU/V	EU/V				

V = massimo volume di dose somministrabile per paziente, pari a 7 mL

(1) test eseguito da U.O. Fisica Sanitaria
(2) test eseguito da PVS

Note:

Gestione del rischio clinico



ERRORI DI PRESCRIZIONE
ERRORI DI TRASCRIZIONE
ERRORI DI PREPARAZIONE
ERRORI DI DISTRIBUZIONE
ERRORI DI SOMMINISTRAZIONE

GICR
Gruppo Interdisciplinare di Chimica dei Radiofarmaci

Rapporto Nazionale: "Risk Management in Sanità, il problema degli errori", MinSal - 2004

PROGETTO IN COLLABORAZIONE CON GICR E SIRIC

DOCUMENTO DI LINEA GUIDA SULLA PREVENZIONE DEGLI ERRORI CONNESSI ALLA ERRATA GESTIONE DI RADIOFARMACI

Raccomandazioni del Ministero

14	Prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici	Novembre 2012	-

Appropriatezza prescrittiva

Registri farmaci sottoposti a monitoraggio

La piattaforma dei Registri di monitoraggio dell'AIFA è un sistema informatico che rende possibile l'accesso alle cure con modalità omogenee su tutto il territorio nazionale. Questo avviene attraverso il controllo dell'appropriatezza prescrittiva. Il sistema, co-gestito con le Regioni, consente inoltre la programmazione e l'utilizzo dei farmaci sottoposti a monitoraggio sul territorio, controllandone la spesa. L'Ufficio Registri di monitoraggio gestisce tutta la parte regolatoria e scientifica propedeutica alla implementazione on line dei Registri.

I Registri AIFA: norme di legge

La Legge 7 agosto 2012, n.135 ha riconosciuto i Registri di monitoraggio come parte integrante del Sistema Informativo del SSN (art.15, comma 10), mentre le ulteriori normative introdotte (L. 125/2015; L. 232/2016; L. 205/2017) hanno attribuito ai Registri funzioni di valutazione dell'efficacia del farmaco, ai fini della rinegoziazione, e di controllo della spesa per i farmaci innovativi e per i costi evitabili in sanità.

I Registri AIFA e le regioni

I Registri AIFA attribuiscono un ruolo molto importante alle Regioni nella gestione dell'infrastruttura di supporto, consentendo l'intervento anche nel sistema di autorizzazione dei Centri prescrittori. Vengono infatti abilitati i Direttori Sanitari che, a loro volta, autorizzano gli utenti medici e farmacisti all'utilizzo della piattaforma.

Regioni
⇩
Centri prescrittori
⇩
Direttori Sanitari
⇩
Medici/Farmacisti

Attività	Competenza
Scheda Elegibilità	Medico
Scheda Richiesta Farmaco	Medico
Scheda Dispensazione	Farmacista
Scheda rivalutazione	Medico
Scheda Fine trattamento	Medico
Gestione MEA	Farmacista

Medico

Dettaglio utente

Nome	Cognome	Regione	Asl	Struttura	Reparto	Sezione
maddalena	sansovini	EMILIA ROMAGNA	AZIENDA USL ROMAGNA	I.R.S.T. SRL IRCCS	MEDICINA NUCLEARE	Degenza Ordinaria

Registri abilitati

Farmacista

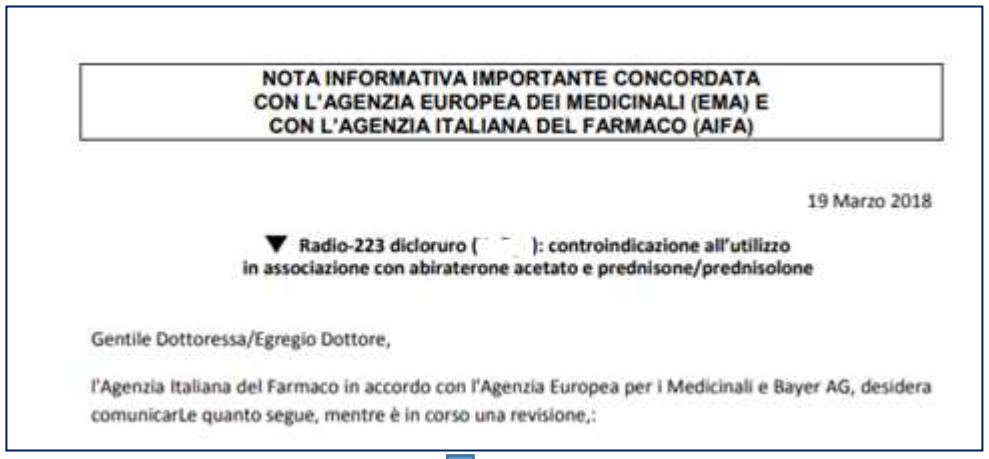
Dettaglio utente

Nome	Cognome	Regione	Asl	Farmacia ospedaliera della struttura
Valentina	Di Iorio	EMILIA ROMAGNA	AZIENDA USL ROMAGNA	I.R.S.T. SRL IRCCS

Worklist

Farmacisti solo in «Farmacia»!

Appropriatezza prescrittiva



NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON L'AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI (EMA) E CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

19 Marzo 2018

▼ **Radio-223 dicloruro ( ): controindicazione all'utilizzo in associazione con abiraterone acetato e prednisone/prednisolone**

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

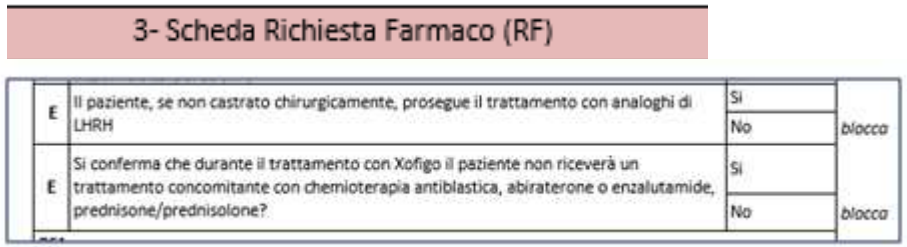
l'Agenzia Italiana del Farmaco in accordo con l'Agenzia Europea per i Medicinali e Bayer AG, desidera comunicarLe quanto segue, mentre è in corso una revisione,:

Evitare la terapia concomitante con abiraterone, prednisone/prednisolone, enzalutamide

Modifica della scheda AIFA

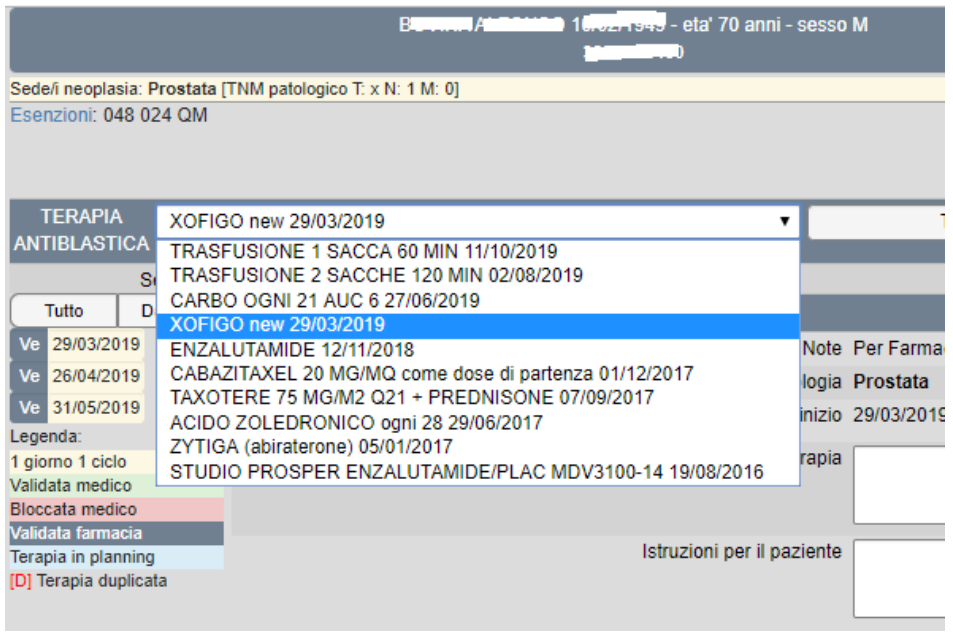
Registro ancora cartaceo!

E' necessario verificare anche attraverso la cartella clinica del paziente!

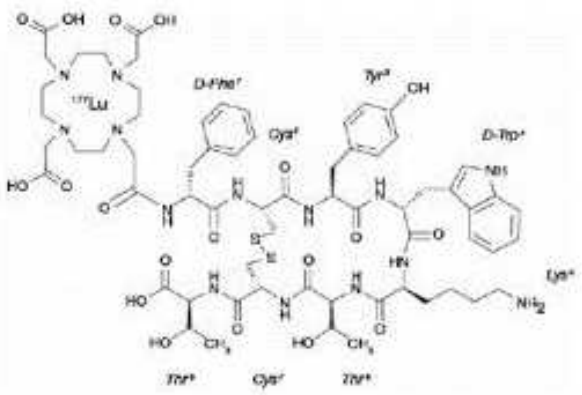


3- Scheda Richiesta Farmaco (RF)

E	Il paziente, se non castrato chirurgicamente, prosegue il trattamento con analoghi di LHRH	Si No	blocca
E	Si conferma che durante il trattamento con Xofigo il paziente non riceverà un trattamento concomitante con chemioterapia antiblastica, abiraterone o enzalutamide, prednisone/prednisolone?	Si No	blocca



Radiofarmaci innovativi



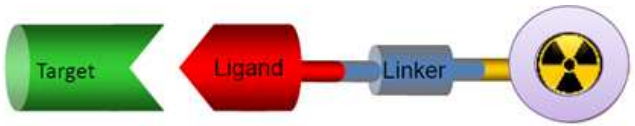
^{177}Lu-oxodotreotide

Indicazioni terapeutiche

Tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (GEP-NET) ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili o metastatici, positivi ai recettori per la somatostatina

(Gazzetta Ufficiale n.245 del 20/10/2018- AIC e Classificazione Cnn e Gazzetta Ufficiale n.75 del 29/03/2019 – Riclassificazione in classe di rimborsabilità H)

PRRT: Peptide Receptor Radionuclide Therapy



Teragnostica

Stesso ligando o coppie di ligandi per diagnostica e terapia

Uso delle informazioni di imaging per la definizione del miglior iter terapeutico per ogni singolo paziente *Bentzen, Lancet Oncol 2005; 6: 112-17*

Editorial

Mol Imaging Radionucl Ther 2018;27:1-2 DOI:10.4274/mirt.30502

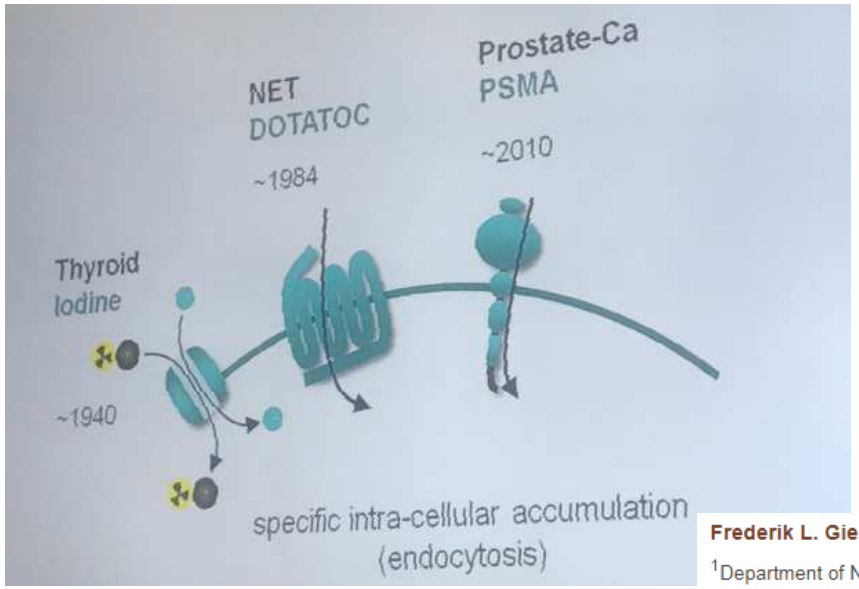
The Evolving Role of Nuclear Medicine and Molecular Imaging: Theranostics and Personalized Therapeutic Applications

Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntülemenin Gelişen Rolü: Teranostikler ve Kişiselleştirilmiş Tedavi Uygulamaları

M. Fani Bozkurt[1], Zehra Özcan[2]

[1]Hacettepe University Medical School, Department of Nuclear Medicine, Ankara, Turkey

[2]Ege University Medical School, Department of Nuclear Medicine, İzmir, Turkey



Frederik L. Giesel

[1]Department of Nuclear Medicine, University Hospital Heidelberg, INF 400, 69120 Heidelberg, Germany

Innovatività

Alla specialità medicinale …… (lutezio-177Lu-oxodotreotide) è stata riconosciuta **l'innovatività terapeutica – durata 36 mesi- da 30/03/2019 a 29/03/2022**, da cui consegue:

- l'inserimento nel Fondo dei farmaci innovativi oncologici di cui all'art. 1, comma 401, della legge n. 232/2016 (Legge di bilancio 2017);
- il beneficio economico della sospensione delle riduzioni di legge del 5% di cui alle determinazioni AIFA del 3 luglio 2006 e del 27 settembre 2006;
- l'inserimento nei prontuari terapeutici regionali nei termini previsti dalla normativa vigente.

Ai fini delle prescrizioni a carico del Servizio Sanitario Nazionale, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata Registro ONCOAIFA.

AZIENDA SANITARIA	CENTRI DI RIFERIMENTO	CENTRO DELEGATO
AUSL REGGIO EMILIA	Arcispedale S. Maria Nuova Ircss	Medicina Nucleare Radioterapia
AOSP FERRARA	Arcispedale S. Anna	Medicina Nucleare Radioterapia
AOSP BOLOGNA	Azienda Ospedaliero-Universitaria Di Bologna	Medicina Nucleare Radioterapia
AUSL ROMAGNA	I.R.S.T. Srl Irccs	Medicina Nucleare Radioterapia

RegioneEmilia-Romagna

Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare

V10XX04 LUTEZIO-177LU-OXODOTREOTIDE – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA. INNOVATIVITA' TERAPEUTICA

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "è indicato in pazienti adulti per il trattamento di tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (NET-GEP) ben differenziati (G1 e G2) progressivi, non asportabili o metastatici, positivi ai recettori per la somatostatina"

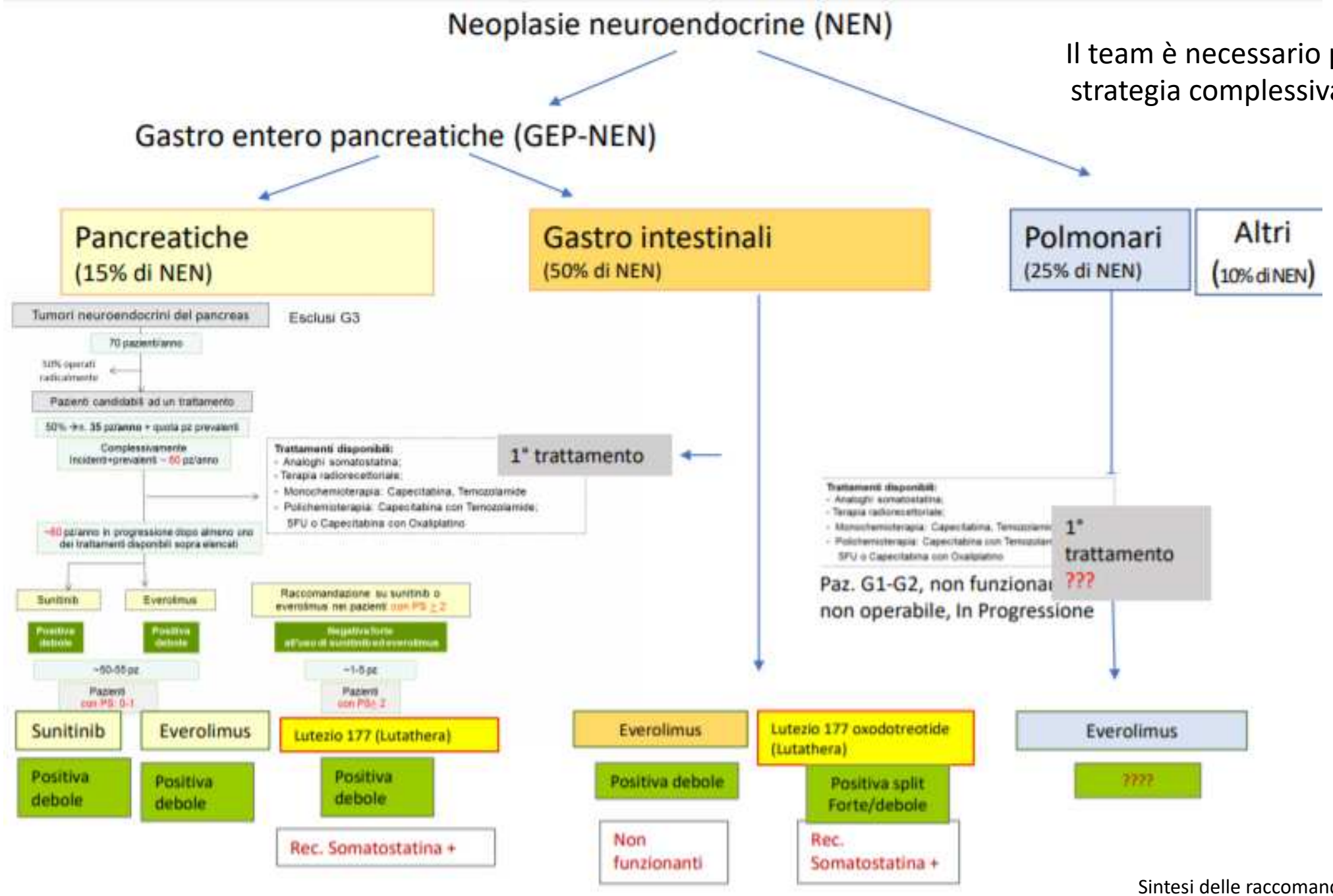
DECISIONE DELLA CRF

La CRF, in rapporto alle esigenze cliniche emerse, decide di:

- **inserire in PTR il farmaco lutezio (177Lu) oxodotreotide nel momento in cui sarà disponibile la GU di riclassificazione. Il farmaco (in classe C nn al momento della riunione) presenta l'indicazione "in pazienti adulti per il trattamento di tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (NET-GEP) ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili o metastatici, positivi ai recettori per la somatostatina";**
- **affidarne al gruppo GReFO la valutazione del place in therapy;**
- **riservarne l'uso clinico con definizione della strategia terapeutica al team multidisciplinare aziendale che segue le patologie neuroendocrine (costituito da differenti figure professionali quali: oncologo, medico nucleare, anatomo-patologo, chirurgo, etc.) e autorizzarne la prescrizione del ciclo di cura e la somministrazione alle medicine nucleari o altre unità operative autorizzate alla gestione del lutezio.**

Preso atto della GU n.75 del 29-3-2019 di riclassificazione del farmaco lutezio (177Lu) oxodotreotide in classe H OSP e del riconoscimento dell'innovatività terapeutica con l'inserimento nel Fondo dei farmaci innovativi oncologici di cui all'art. 1, comma 401, della legge n. 232/2016 (Legge di bilancio 2017), il farmaco viene inserito in Prontuario Terapeutico Regionale.

Il team è necessario per valutare la strategia complessiva del paziente



Sintesi delle raccomandazioni GReFO in corso di pubblicazione

Prescrizione informatizzata

- **Implementazione degli archivi informatici**
- **Costruzione dello schema standard**
- **Verifica della prescrizione**
- **Tracciabilità**

SC DIREZIONE FARMACIA
Direttore: Dott.ssa Carla Masini

IRST IRCCS
Via P. Maroncelli, 40 - 4701
Tel. 0543 739968 (Responsabile)
Tel. 0543 739203 (Laboratorio)
Fax 0543 739201

00000107303

- SCHEDA DI SOMMINISTRAZIONE DEL 13/11/2019 - **Giorno** 1 **N. ciclo** 1 di 4

M. **d.n.** **Età** **Sesso** M **U.O.** IRST - RADIOMETABOLICA DEGENZA

Statura 165 cm **Peso** 61 Kg **Superficie** 1,67 mq (Formula Mosteller)

Sede Apudomi **Terapia** **Setting/Linea** Avanzato II linea

Note Ogni 8 settimane-se tossicità (DMT) risolta entro 16 settimane proseguire ciclo successivo con metà dose; nei cicli successivi se tox risolta si può passare a dose piena.
Indicazioni: GEP-NET G1-G2 anzato, in progressione, non operabile.

								Ctrl aspetto		Ctrl integrit		Somministrazione			
Orario	**Farmaco**	**Dose**	**Durata**	**Preparazione**	**Via**	**%**	**Note**	**Inf1**	**Inf2**	**Inf1**	**Inf2**	**Inf1**	**Inf2**	**S**	**%somm**
comincia 30' prima dell'infusione del 177Lu	2 Lisina cloridrato 10 meq/10 ml fiala [lisina cloridrato]	140 meq	4h	saccaA	EV	100	0	X		X		dautilis	X	I	100
	2 Sodio cloruro 0.9% [Sodio cloruro]	1.000 ml	4h	saccaA	EV	100	0	X		X		dautilis	X	I	100
	2 Arginina Cloridrato 30% [ARGININA CLORIDRATO]	25.000 mg	4h	saccaA	EV	100	0	X		X		dautilis	X	I	100
15' prima del 177Lu	3 .Ondansetrone [ondansetron]	8 mg	15'	fis 100	EV	100	400	X		X		biancor	X	I	100
	4 [177Lu-Oxodotreotide]	7.400 MBq	30'	-	EV	100	0	X		X		grassii	X	I	100

Medico(1) Dott.ssa **Medico(2)** Dott.ssa **Medico(3)** _____
Farmacista(4) dott.ssa **Farmacista(5)** _____ **Tecnici(6)**

Durata 5

Principio att
ranitidina clor
ranitidina clor
Sodio cloruro
ARGININA C
lisina cloridra
lisina cloridra
lisina cloridra
ondansetron
177Lu-Oxodo
ranitidina clor
ranitidina clor

Posologia

Adulti

Il regime di trattamento raccomandato con Lutathera negli adulti consiste in 4 infusioni da 7.400 MBq ciascuna. L'intervallo consigliato tra una somministrazione e la successiva è di 8 settimane, estensibile fino a 16 settimane in caso di tossicità modificante la dose (DMT) (vedere Tabella 5).

Gestione ordini

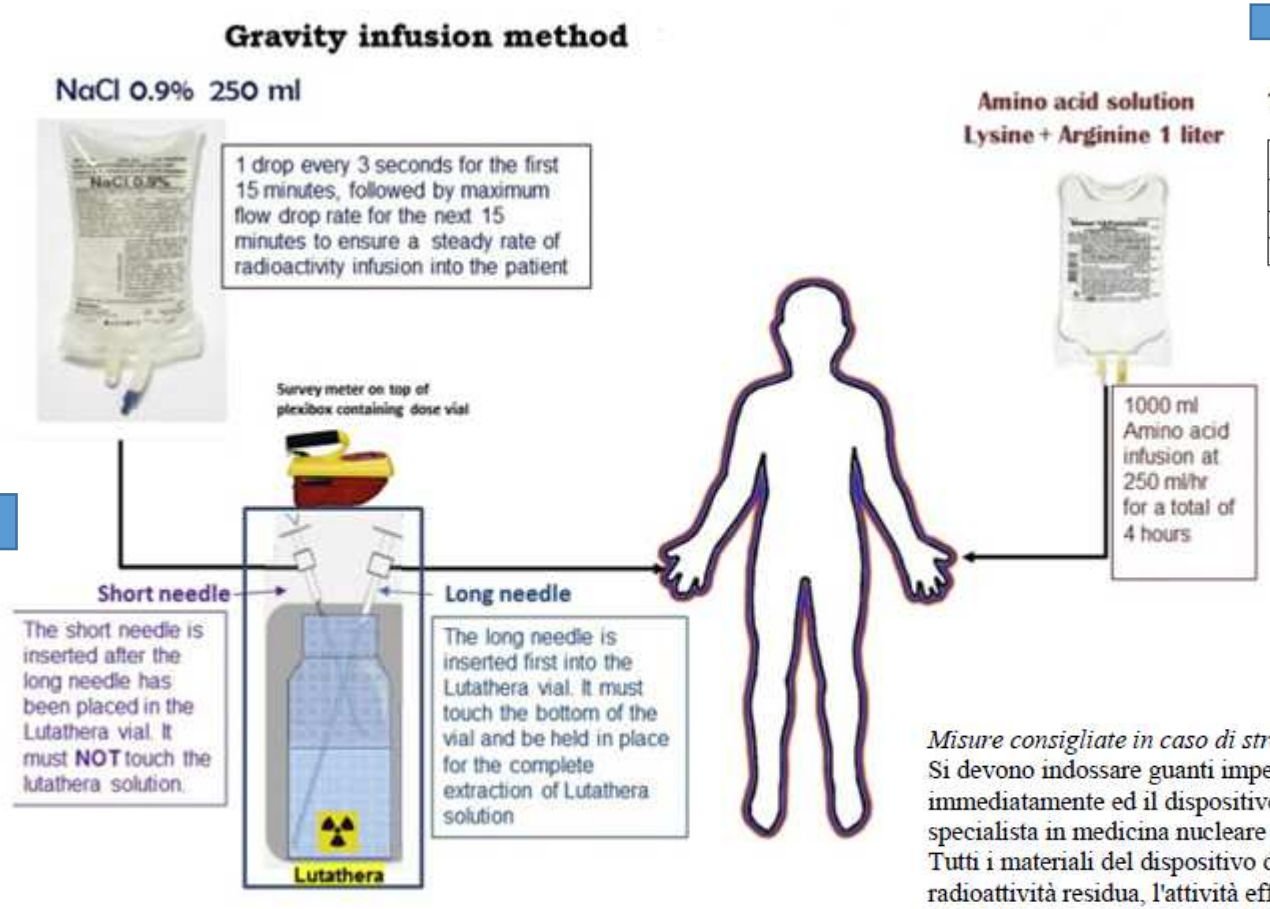
invio del form 10 gg prima della data di somm

Allestimento della soluzione aminoacidica

Tabella 1. Composizione della soluzione di amminoacidi standard

Composto	Quantità
Lisina	25 g
Arginina	25 g
Soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%)	1 L

Scelta dei DM



Gestione dello stravaso

Misure consigliate in caso di stravaso

Si devono indossare guanti impermeabili monouso. L'infusione del medicinale deve essere interrotta immediatamente ed il dispositivo di somministrazione (catetere, ecc.) rimosso. Informare il medico specialista in medicina nucleare e il radiofarmacista.

Tutti i materiali del dispositivo di somministrazione devono essere conservati per potere misurare la radioattività residua, l'attività effettivamente somministrata, ed infine d
assorbita. L'area di stravaso deve essere delimitata con una penna indel
fare una foto. Inoltre, si raccomanda di registrare il tempo e il volume s
Per continuare l'infusione di Lutathera, è obbligatorio utilizzare un nuo
inserendolo in un accesso venoso controlaterale.

Progetto: definizione di Linee Guida per lo stravaso

Allestimento della **dose ridotta da 100 mCi**

BUDGET & SOSTENIBILITÀ

Ordine di spesa per tutti i farmaci IRST IRCCS Meldola (FC)

^{18}F-FDG: 13° posto
^{18}F-Fcolina: 18° posto
^{177}Lu-Oxodotreotide: 25° posto

Partecipazione alla definizione annuale dei budget:

- nuovi farmaci/nuove indicazioni
- aggiornamento prezzi per esiti gara
- nuove genericazioni
- modifiche organizzative

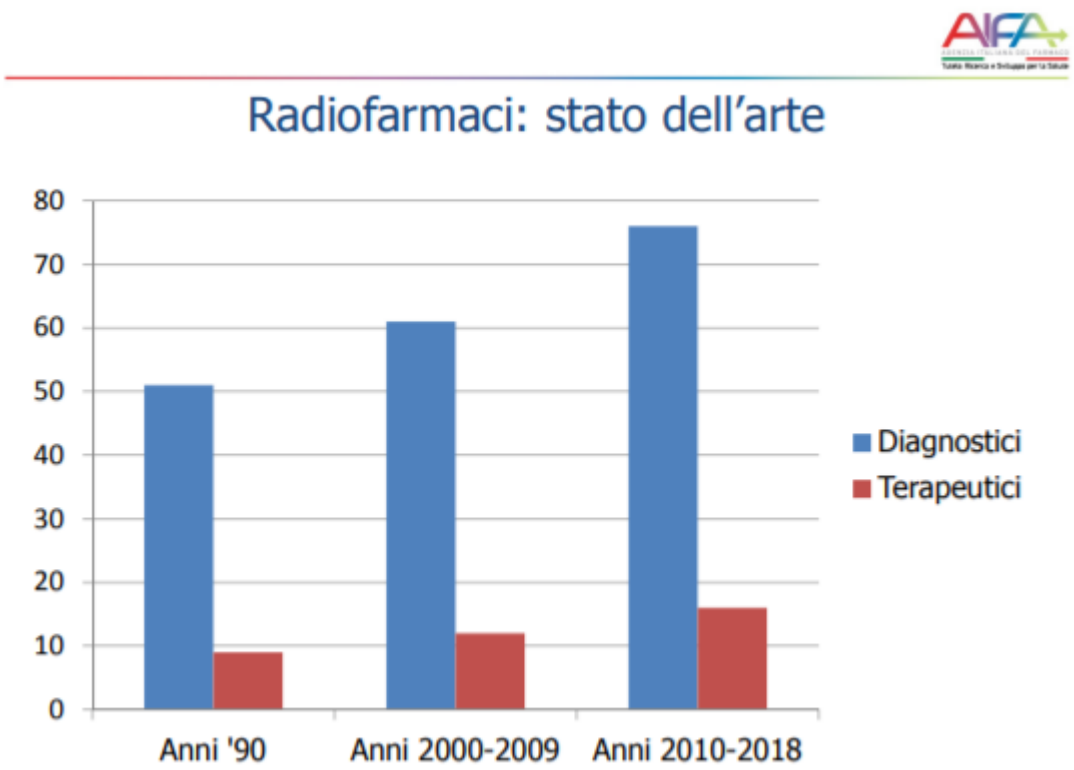
- disponibilità di fondi nazionali/regionali
- budget assegnato a livello regionale

Scheda budget 2020 per Radiofarmaci per la Medicina Nucleare

Diagnostica PET- Radiofarmaci a scopo diagnostico

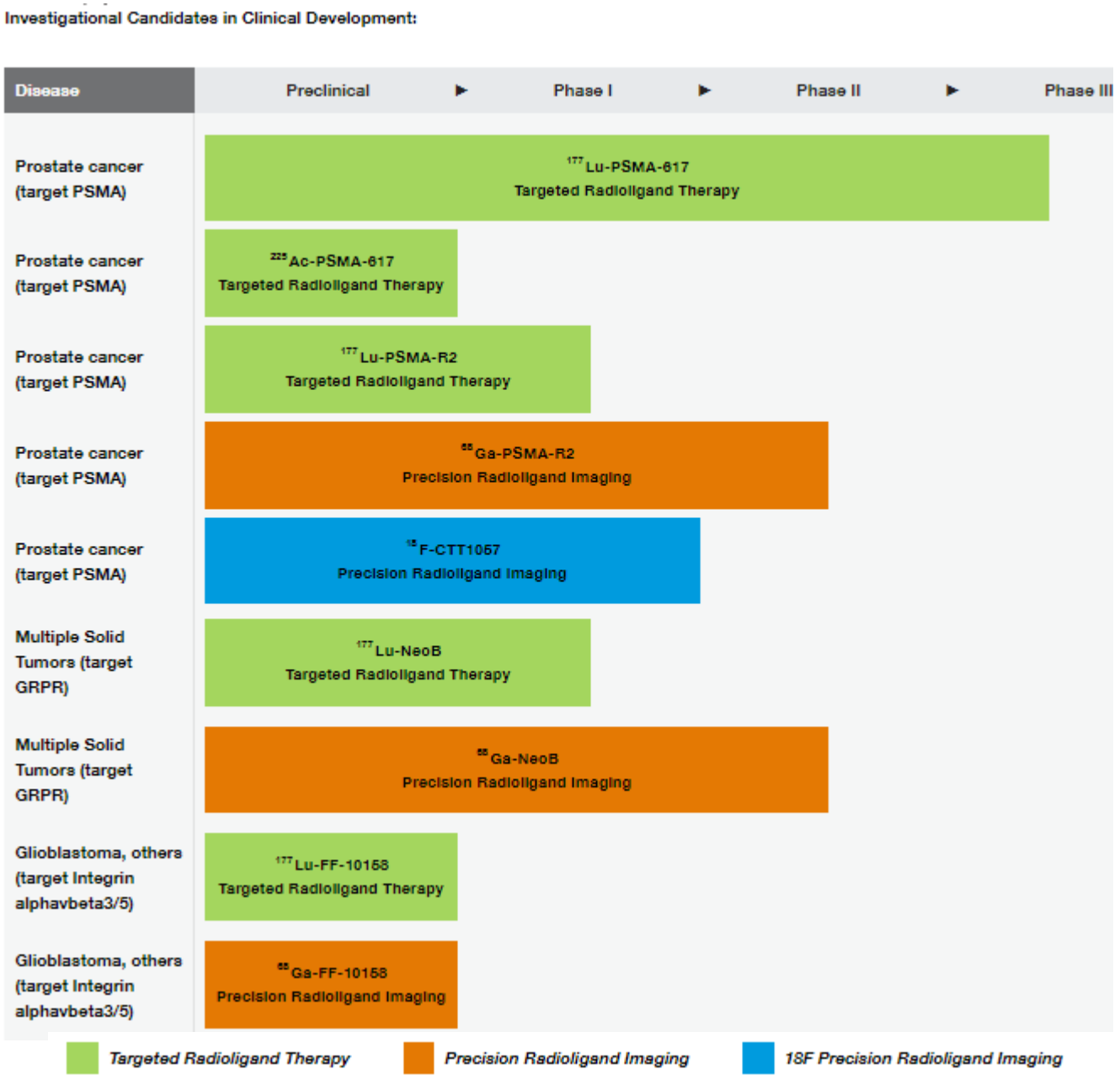
Radiofarmaci senza AIC	Costo unitario dose €	Budget 2019 dosi	Budget 2019	Note 2019	set-19	spesa settembre 2019	Prec 2019	Budget 2020 dosi	Budget 2020	Note 2020
FES (Fluoroestradiolo)	2.200	10	24.400		2	4.400	4.400			
FLT (Fluorotimidina)	1.037	0	0		0	0	0			
Totale Radiofarmaci senza AIC a scopo diagnostico		**10**	**24.400**			**4.400**	**4.400**			
Radiofarmaci con AIC										
FDG^ (dosi)	218	2.700	588.600		2.044	444.457	592.610			
Colina^	738	370	272.917		399	294.585	392.780			
Fluoroethyl-L-Tyrosine estero	1.155	20	23.100	protocollo con radioterapia	13	14.250	18480			
Fluorodopa	2.118				1	2.118	2.118			
Kit con AIC	1.636	10	20.000		4	6.545	13.090			
Fluciclovina			NEW		452	35.365	43.224			
Totale Radiofarmaci con AIC a scopo diagnostico			**944.617**			**797.319**	**1.062.301**			
Generatore Germanio-Gallio	1	1	53.307	finalizzata	2	106.614	106.614			
PSMA (68Ga-PSMA)			21.960		10	18.300	18.300			
DOTApeptidi	1.553		18.916		10	15.530	15.530			
HCl 0,1M sterile	291		10.808		24	6.991	6.991			
Cassette per sintesi	285		134.249	MISE	250	71.218	87.044			
Cassette per sintesi	296			MISE	180	53.363	65.221			
DM SAS	2.196		88.718		12	26.352	30.000			
DM PAS	732				35	25.620	30.000			
ALTRI DM			2.212			13.215	16.152			
Sorgente cilindrica per calibrazione		1	6.100			0	0			
FARMACI						1752	2336			
Totale Altri beni			**356.270**			**343.321**	**382.554**			
totale Medicina nucleare			**1.325.287**			**1.145.041**	**1.449.256**			

BUDGET & SOSTENIBILITÀ



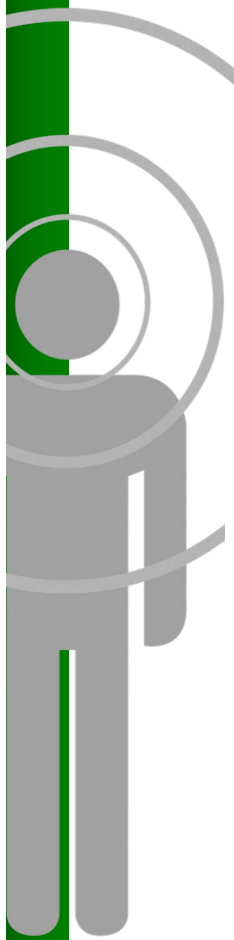
2019: ^{177}Lu-Oxodotreotide

Dott.a Maria Nicotra-AIFA



Collaborare alla stesura dei capitolati tecnici, alle commissioni di gara, alla gestione logistica e ai flussi informativi

FORNITURA DI RADIOFARMACI E SORGENTI



- Caratteristiche tecniche e tipologie dei prodotti, che sotto il profilo sanitario ed economico, sono rilevanti e comuni nelle tre Aree ;
- Conformità dei prodotti alle normative vigenti nazionali e comunitarie in materia di radiofarmaci e sorgenti;
- Definizione modalità di aggiudicazione:
- Spese di trasporto legate alle diverse tipologie di prodotti;
- Problematiche connesse alla presenza di AIC sui radiofarmaci;

Il (radio)farmacista in Medicina Nucleare

Radiofarmacia IRST IRCCS

Valentina Di Iorio
Vincenza Lanzetta
Chiara Casanova
Cristina Cuni
Ginevra Gaiani

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

Grazie per l'attenzione!!!!

valentina.diiorio@irst.emr.it

Area Sifo Radiofarmacia

Monica Santimaria

Stefania Agostini
Giuseppe De Marco
Valentina Di Iorio
Marco Marcolin
Emanuela Peila
Giorgia Perlo
Daniela Saetta
Teresa Scotognella
Mattia Riondato

CHARITAS - SAPIENTIA SIFO
Società Italiana di Farmacia Ospedaliera
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie