Radiofarmaci nella pratica clinica e in sperimentazione: indicazioni d'uso e aspetti autorizzativi

Dr.ssa Caterina Donati

L'Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) è un polo d'eccellenza a livello nazionale interamente **dedicato alla cura, alla ricerca clinica, biologica e traslazionale e alla formazione in campo oncologico.**

Operativo dal 2007 all'interno delle strutture dell'ex Ospedale Civile di Meldola,
l'IRST s'inserisce nell'articolato processo di costituzione dell'Area Vasta Romagna.

Definizioni

Decreto Legislativo 24 aprile 2006 n. 219

prodotto medicinale

- ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane;
- ogni sostanza o associazione di sostanze che può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica;

Qualità
Sicurezza
Efficacia

Tutela del PAZIENTE

Tutela del PRESCRITTORE

Radiofarmaci con AIC

Due autorizzazioni preventive, rilasciate dalle autorità competenti:

- **l'autorizzazione alla produzione** (AP), rilasciata sulla base di una verifica ispettiva che attesti la conformità della produzione alle Norme di Buona Fabbricazione (GMP, Good Manufacturing Practice)

- **l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC).**

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)

Radiofarmaci con AIC

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)

01.0 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

03.0 FORMA FARMACEUTICA

04.0 INFORMAZIONI CLINICHE

04.1 Indicazioni terapeutiche

04.2 Posologia e modo di somministrazione

04.3 Controindicazioni

04.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

04.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

04.6 Gravidanza ed allattamento

04.7 Effetti sulla capacita' di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

04.8 Effetti indesiderati

04.9 Sovradosaggio

05.0 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

05.1 Proprieta' farmacodinamiche

05.2 Proprieta' farmacocinetiche

05.3 Dati preclinici di sicurezza

06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

06.1 Eccipienti

06.2 Incompatibilita'

Radiofarmaci senza AIC

Radiofarmaco senza AIC

- Formula Magistrale
- Produzione Industriale (art. 5 DLgs 219/2006)
- Formula Officinale
- Importazione dall'estero

Radiofarmaci senza AIC

Formula Magistrale

Qualità
Sicurezza
Efficacia

RICETTA MEDICA

- art. 5 legge 94/98 PRESCRIZIONE
- NBP
- NBP MN

Radiofarmaci senza AIC

Formula Magistrale

RICETTA MEDICA

Farmacista

si attiene alla ricetta

- quantità
- dosaggio
- forma farmaceutica

Verifica

- aspetti tecnico-farmaceutici (compatibilità, dosaggio ecc.)
- aspetti normativi (rispetto di specifiche norme, divieti, limitazioni ecc.).

è responsabile

- qualità delle sostanze utilizzate
- corretta tecnica di preparazione

Prescrizione:

principi attivi utilizzabili

- contenute in medicinali industriali il cui commercio è autorizzato in Italia o in un Paese comunitario,
- contenute in medicinali industriali che possiedono un'AIC revocata o non confermata per motivi non inerenti al rischio d'impiego,
- descritti nelle farmacopee di Stati membri della UE (Legge 94/1998, art. 5, comma 1 e 2).

Radiofarmaci senza AIC

Formula Officinale

European Pharmacopoeia o delle farmacopee nazionali in vigore negli Stati membri della UE

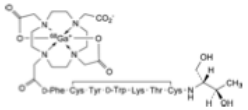
Qualità
Sicurezza
Efficacia

NBP MN

01/2013:2482

GALLIUM (^{68}Ga) EDOTREOTIDE INJECTION

Gallii (^{68}Ga) edotreotidi solutio iniectabilis



$C_{65}H_{89}{}^{68}GaN_{13}O_{19}S_2$ — 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.

CHARACTERS

Appearance: clear, colourless solution.

Half-life and nature of radiation of gallium-68: see general chapter *5.7. Table of physical characteristics of radionuclides*.

IDENTIFICATION

A. Gamma-ray spectrometry.
Result: the principal gamma photons have energies of 0.511 MeV and 1.077 MeV and, depending on the measurement geometry, a sum peak of 1.022 MeV may be observed.

B. Determine the approximate half-life by no fewer than 3 measurements of the activity of a sample in the same geometrical conditions within a suitable period of time (for example, 15 min).
Result: 62 min to 74 min.

C. Examine the chromatograms obtained in the test for other radiochemical impurities (see Tests).
Result: the principal peak in the radiochromatogram obtained with the test solution has a relative retention of 1.3 with reference to the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) using the spectrophotometer.

TESTS

pH: 4.0 to 8.0, using a *pH indicator strip R*.

Edotreotide, gallium edotreotide and other related substances. Liquid chromatography (*2.2.29*).

Test solution. The preparation to be examined.

Reference solution (a). Prepare a 50 µg/*V* solution of *edotreotide R* in a 10.3 g/L solution of *hydrochloric acid R*, *V* being the maximum recommended dose in millilitres.

Reference solution (b). Prepare a 50 µg/*V* solution of *octreotide acetate R* in a 10.3 g/L solution of *hydrochloric acid R*, *V* being the maximum recommended dose in millilitres.

Reference solution (c). Mix 0.1 mL of reference solution (a) and 0.1 mL of reference solution (b).

Column:
- *size*: *l* = 0.15 m, Ø = 3.0 mm;
- *stationary phase*: *base-deactivated octadecylsilyl silica gel for chromatography R* (3 µm).

Mobile phase:
- *mobile phase A*: *trifluoroacetic acid R*, *water R* (0.1:99.9 *V/V*);
- *mobile phase B*: *trifluoroacetic acid R*, *acetonitrile R* (0.1:99.9 *V/V*);

Time (min)	Mobile phase A (per cent *V/V*)	Mobile phase B (per cent *V/V*)
0 - 8	76	24
8 - 9	76 → 40	24 → 60
9 - 14	40	60

Flow rate: 0.6 mL/min.

Detection: spectrophotometer at 220 nm and radioactivity detector connected in series.

Injection: 20 µL.

Relative retention with reference to edotreotide (retention time = about 3.3 min): gallium edotreotide = about 1.3; octreotide = about 2.6.

System suitability: reference solution (c) using the spectrophotometer:
- *resolution*: minimum 5.0 between the peaks due to edotreotide and octreotide.

Limits: in the chromatogram obtained with the spectrophotometer:
- *edotreotide and metal complexes of edotreotide* (sum of the areas of the peaks with a relative retention with reference to edotreotide between 0.8 and 1.4): not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (50 µg/*V*);
- *unspecified impurities*: for each impurity, not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (50 µg/*V*); disregard any peak with a relative retention with reference to edotreotide of 0.5 or less.

Impurity D. Thin-layer chromatography (*2.2.27*).

Test solution. The preparation to be examined.

Reference solution. Dissolve 10 mg of *HEPES R* (impurity D) in *water R* and dilute to *V* with the same solvent, *V* being the maximum recommended dose in millilitres. Dilute 1.0 mL of the solution to 50.0 mL with *water R*.

Plate: *TLC silica gel F_{254} plate R*; use an aluminium plate.

Mobile phase: *water R*, *acetonitrile R* (25:75 *V/V*).

Application: (*V*/2000) mL, *V* being the maximum recommended dose in millilitres; apply portions of 1 µL and dry with a current of warm air after each application.

Development: over 2/3 of the plate.

Detection: expose to iodine vapour for 4 min.

Retardation factor: impurity D = about 0.3.

System suitability: reference solution:
- the chromatogram shows a clearly visible spot.

Limit:
- *impurity D*: any spot due to impurity D is not more intense than the corresponding spot in the chromatogram obtained with the reference solution (200 µg/*V*).

Ethanol. Gas chromatography (*2.2.28*).

Internal standard solution. Dilute 1 mL of *propanol R* to 1000 mL with *water R*.

Test solution. Dilute 0.10 mL of the preparation to be examined to 10.0 mL with the internal standard solution.

Reference solution. Dilute 1.0 mL of *anhydrous ethanol R* to 100.0 mL with the internal standard solution. Dilute 1.0 mL of this solution to 10.0 mL with the internal standard solution.

Column:
- *material*: fused silica;

Radiopharmaceutical preparations

Radiofarmaci senza AIC

Produzione Industriale (art. 5 DLgs 219/2006)

"...Medicinali preparati industrialmente su richiesta, scritta e non sollecitata, del medico, a ciò ritenuto idoneo dalle norme in vigore, il quale si impegna ad utilizzare i suddetti medicinali su un determinato paziente proprio o della struttura in cui opera, sotto la sua diretta e personale responsabilità;

- art. 5 legge 94/98 PRESCRIZIONE

principi attivi utilizzabili
- contenute in medicinali industriali il cui commercio è autorizzato in Italia o in un Paese comunitario,
- contenute in medicinali industriali che possiedono un'AIC revocata o non confermata per motivi non inerenti al rischio d'impiego,
- descritti nelle farmacopee di Stati membri della UE (Legge 94/1998, art. 5, comma 1 e 2).

Radiofarmaci senza AIC

Importazione dall'estero

DM 11 Febbraio 1997

Qualora il medico curante ritenga opportuno sottoporre un proprio paziente al trattamento terapeutico con un medicinale, regolarmente autorizzato in un Paese estero ma non autorizzato all'immissione in commercio in Italia, è tenuto ad inviare al Ministero della sanità

a) nome del medicinale, sua forma farmaceutica;

b) ditta estera produttrice;

c) titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

d) dichiarazione che il medicinale in questione è regolarmente autorizzato nel Paese di provenienza;

e) quantitativo di cui si chiede l'importazione nel territorio nazionale, con la precisazione che lo stesso corrisponde a un trattamento terapeutico non superiore a trenta giorni;

f) indicazione delle generalità del relativo paziente;

g) esigenze particolari che giustificano il ricorso al medicinale non autorizzato, in mancanza di valida alternativa terapeutica;

h) consenso informato del paziente a essere sottoposto a tale terapia;

i) dichiarazione di utilizzazione del medicinale sotto la propria responsabilità

Legge 648/96

Legge 94/98

Off label

Sperimentazione Clinica

DM 08/03/2003

Legge 648/96

- ✓ Assenza alternative terapeutiche
- ✓ Studi clinici di Fase almeno II conclusa
- ✓ Autorizzazione AIFA (CTS)
- ✓ Erogazione a carico SSN

inseriti nell'elenco su proposta della CTS o di Associazioni di malati, società scientifiche, aziende sanitarie, università, istituti di ricovero e cura a carattere scientifico

ALLEGATO 6 - Aprile 2011

RADIOFARMACI CON USO CONSOLIDATO PER INDICAZIONI ANCHE DIFFERENTI DA QUELLE PREVISTE DAL PROVVEDIMENTO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Nome medicinale	Indicazioni già autorizzate	Estensione di indicazione relativa ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura.
Fluorodesossiglucosio (^{18}F)	Medicinale solo per uso diagnostico. Il Fluorodesossiglucosio (^{18}F) è indicato per l'uso in tomografia ad emissione di positroni (PET). **Oncologia** Fluorodesossiglucosio (^{18}F) è indicato per l'imaging in pazienti sottoposti a procedure diagnostiche oncologiche funzionali e per classificare le patologie in cui l'aumento dell'afflusso di glucosio in organi o tessuti specifici sia il target diagnostico. Le seguenti indicazioni sono sufficientemente documentate (vedere anche paragrafo 4.4): Diagnosi: • Caratterizzazione di noduli polmonari solitari. • Ricerca di neoplasie di origine sconosciuta, rivelate ad esempio da adenopatie cervicali, metastasi epatiche od ossee. • Caratterizzazione di masse pancreatiche. Stadiazione: • Neoplasie della testa e del collo, anche come strumento di aiuto nel guidare le biopsie • Neoplasia polmonare primaria • Neoplasia mammaria localmente avanzata • Neoplasia esofagea • Carcinoma del pancreas • Neoplasia colon-rettale, soprattutto nelle recidive che necessitano una nuova stadiazione • Linfoma maligno • Melanoma maligno, indice di Breslow > 1,5 mm o metastasi linfonodali alla prima diagnosi Monitoraggio della risposta terapeutica: • Linfoma maligno	**Neurologia** Il Fluorodesossiglucosio (^{18}F) è consigliato nella diagnosi differenziale tra malattia di Alzheimer (AD) e altre forme di demenza, in particolare la demenza vascolare (VD) e la demenza frontotemporale (FTD), limitatamente alla risoluzione di casi dubbi, in cui la diagnosi clinica è incerta. Linea guida 19 "Impiego delle tecniche di imaging delle demenze" –a cura dell'ISS (Settembre 2010) (http://www.iss.it/binary/pres/cont/LG_demenze_08_09_10.pdf) Silverman DH. J Nucl Med. 2004; 45:594-607. Yuan Y, Z.-X. Gu Z-X, Wie W-S. AJNR 2009 ;30 :404-410. Nobili F, Salmaso D, Morbelli S, Girtler N, Piccardo A, Brugnolo A, Dessi B, Larsson SA, Rodriquez G, Pagani M. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:2191–2202 Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Hanson M, Crain B, Hulette C, Earl N, Coleman RE. J Nucl Med. 2000;41:1920-1928.

Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Unità Coordinamento Segreterie Organismi Collegiali

• Odg Ufficio Ricerca e Sperimentazione Clinica CTS 13, 14 e 15 maggio 2013

Sperimentazioni cliniche ed emendamenti sostanziali con ATIMP

1. Studio Adapt (Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori) studio di fase II randomizzato "proof of principle".
2. Studio: Adapt (Argos Therapeutics inc.): studio internazionale randomizzato di fase 3
3. Studio INNOVATION (Innovacell); Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato verso placebo
4. Emendamento: Amendment 2 dated 11 december 2012 (Jennerex Inc., San Francisco, CA, United States): trial randomizzato, di fase IIb, in aperto.
5. VHP su ATIMP n°: 201302 (SOTIO): A Randomised, Double Blind, Multicenter, Parallel-Group, Phase III Study.

Richieste di inserimento nella Lista 648/96

6. Inserimento del prodotto radiofarmaceutico **Lu-DOTATATE (LUTATHERA)** per il *trattamento dei tumori neuroendocrini.*
7. Inserimento del medicinale **mitomicina** per *l'impiego nella chirurgia antiglaucomatosa, nei*

13 14 15 maggio 2013

Legge 94/98

- ✓ Prescrizione di RF industriali per condizioni diverse da AIC (art. 3.2) o di magistrali per esigenze particolari (art. 5)
- ✓ Studi clinici di Fase almeno di Fase II conclusa
- ✓ Radiofarmaco con AIC prodotto in GMP o preparazione magistrale secondo NBP-MN
- ✓ Consenso informato
- ✓ NON erogati a carico SSN

D.M. 8/3/2003 (uso compassionevole)

- ✓ assenza di alternative terapeutiche e trattamento di patologie gravi/rare
- ✓ studi clinici di fase almeno II Conclusi
- ✓ uso nella stessa indicazione sperimentata
- ✓ RF GMP fornito gratuitamente dall'Azienda produttrice

Comitato Etico

Sperimentazione Clinica

Sperimentazione PROFIT

Radiofarmaco industriale

GMP

Sperimentazione no profit

Radiofarmaco allestito in ospedale

Art. 16 DLgs 200/2007

A multi-centre, stratified, open, randomized, comparator-controlled, parallel-group phase III study comparing treatment with 177Lu-DOTA0-Tyr3-Octreotate to Octreotide LAR in patients with inoperable, progressive, somatostatin receptor positive, midgut carcinoid tumours.

Radium-223 Dichloride (Alpharadin) in Castration-Resistant (Hormone-Refractory) Prostate Cancer Patients with Bone Metastasis

Grazie per l'attenzione!!