



L'abc regolatorio dell'uso di radiofarmaci senza AIC e sperimentali

Maria Nicotra

XV Congresso Nazionale AIMN - Rimini, 15/05/2022

Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

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

* **Maria Nicotra**, secondo il Regolamento per la disciplina dei conflitti di interesse all'interno dell'Agenzia Italiana del Farmaco approvato dal CdA AIFA con Delibera n. 37 del 13 ottobre 2020.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso.

Radiofarmaci in medicina nucleare

Radiofarmaco con AIC



2009

19 prodotti con AIC
54 prodotti *ope legis*

2022

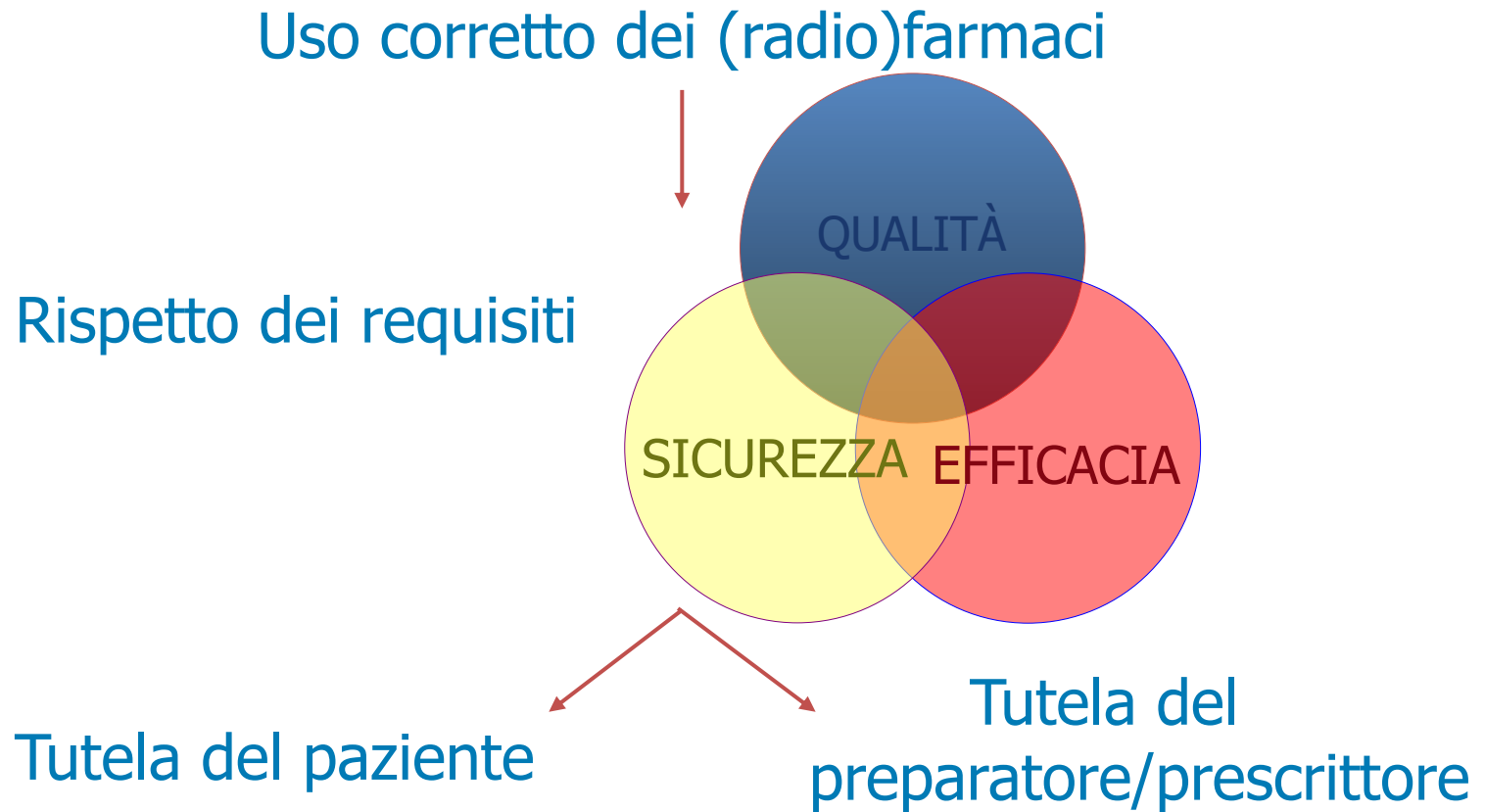
84 prodotti con AIC



Radiofarmaco senza AIC



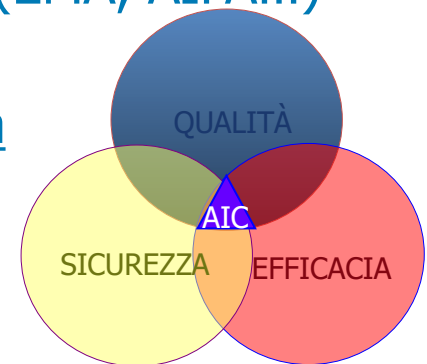
Percorsi regolatori per l'uso corretto dei (radio)farmaci



Radiofarmaco con AIC



- ✓ Autorizzazione alla Produzione (AP) delle officine (conformità GMP)
- ✓ Approfondito e rigoroso processo di valutazione dei dati tecnico-scientifici prodotti dalle Aziende nei loro dossier da parte dell'AC (EMA, AIFA...)
- ✓ Garantisce i requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia

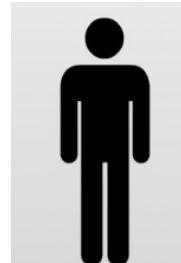


Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)

L'utilizzo secondo RCP tutela il paziente e il prescrittore

L'utilizzo del medicinale al di fuori delle condizioni autorizzate non tutela

il paziente



diritto di ricevere il miglior trattamento disponibile

il prescrittore



assume solo su di sé la valutazione del profilo di sicurezza ed efficacia

il preparatore



quando non dispone di specifiche di qualità pubblicate

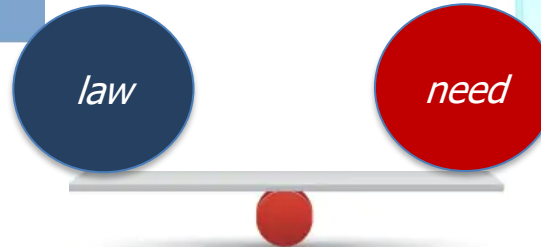


...non sempre il *clinical need* è compatibile con i tempi della ricerca e del regolatorio

~~Radiofarmaco
con AIC~~

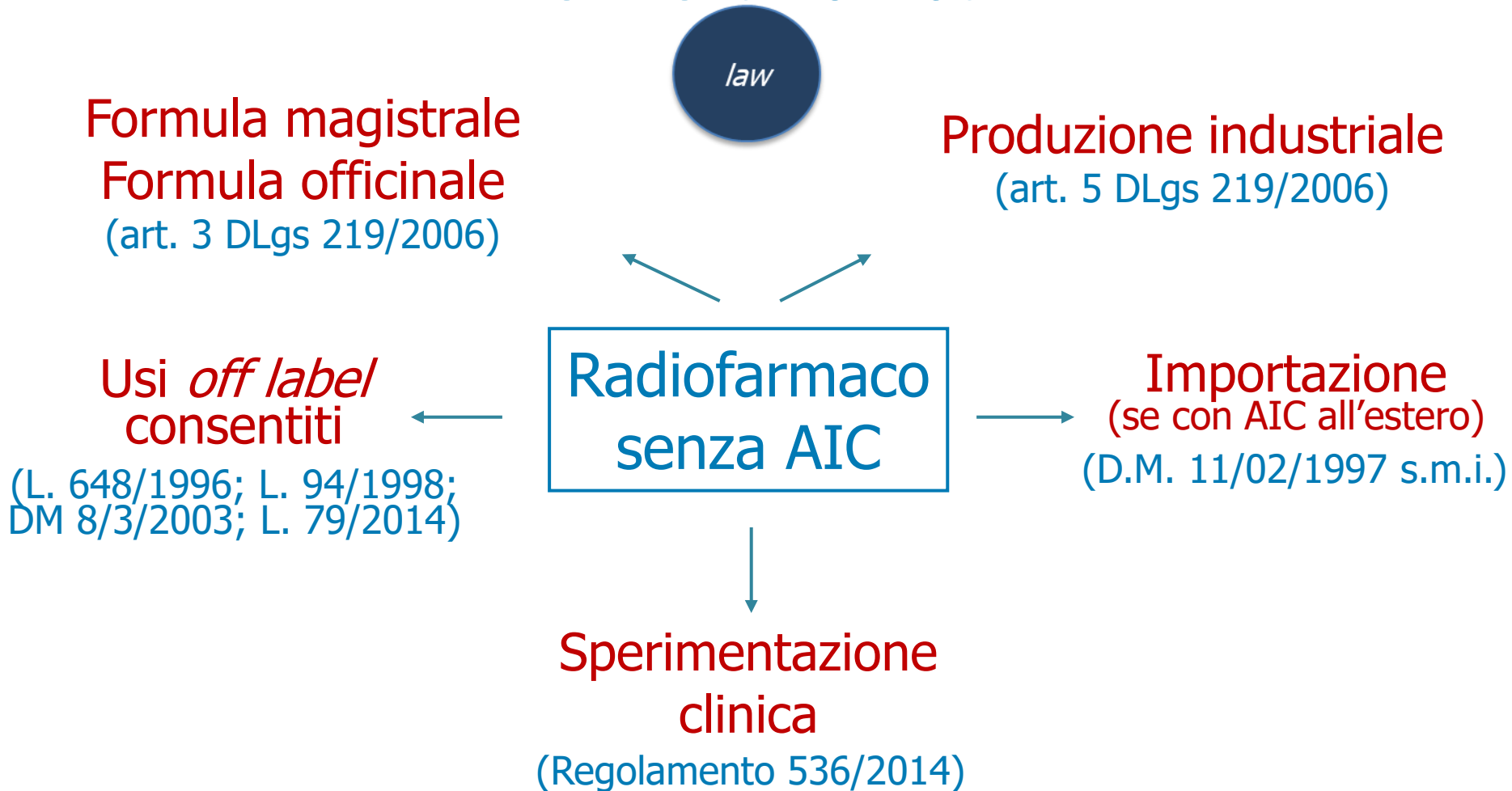


Radiofarmaco
senza AIC



albero decisionale

Riferimenti normativi



Clinical need



È possibile l'uso *on label*?

Si



RF industriale

GMP

RF allestito in ospedale

NBP-MN

No



È consentito l'uso *off label*?

Si



- Legge 648/1996
- art. 3 Legge 79/2014
- Legge 94/1998
- DM 8/3/2003

No



Sperimentazione clinica
Fase I-III

Regolamento 536/2014

Radiofarmaco diagnostico

NO GMP

Radiofarmaco terapeutico

GMP

Clinical need

need

È possibile
l'uso *on label*?

Si

RF industriale

Radiofarmaco con AIC

- Produzione in **GMP** (AP)
- **RCP** autorizzato da AC (AIC)

Radiofarmaco importato

- Produzione in **GMP** (AP)
- D.M. 11/02/1997 e s.m.i.
- Per singolo paziente (**RCP** UE)

Radiofarmaco senza AIC

- Produzione in **GMP** (AP)
- Produzione e prescrizione per singolo paziente (art.5 d.lgs 219/06; art.5 L. 94/1998)

law

RF
allestito in ospedale

Formula officinale

- Preparazione secondo **NBP-MN**
 - Requisiti di **monografia**
- Fornito direttamente al paziente (art.3 D.Lgs 219/06)

Formula magistrale

- Preparazione secondo **NBP-MN**
- Principio attivo in **monografia** o in medicinale con **AIC** IT/UE
- Prescrizione art. 5 L. 94/1998

NO bandi
di gara!

NO se disponibile equivalente con AIC!

need

Clinical need



È consentito
l'uso *off label*?

Si →

law

Legge 648/1996 e s.m.i.

- Assenza alternative terapeutiche opp presenza di alternativa terapeutica, ma per indicazione ≠ da quella autorizzata se supportata da ricerche medico-scientifiche secondo parametri di appropriatezza e economicità (art. 4bis introdotto dall'art.3 L. 79/2014);
 - Studi clinici di Fase almeno II conclusa;
 - Consenso informato
 - **Erogazione a carico del SSN**

Legge 94/1998 (Legge Di Bella)

- Prescrizione di RF industriali per usi ≠ da AIC (art. 3.2) o di RF magistrali per esigenze particolari (art. 5);
 - Studi clinici di Fase almeno II conclusa;
- RF con AIC prodotto in GMP, RF magistrale secondo NBP-MN;
 - Consenso informato
- **NON erogati a carico del SSN**

DM 8/3/2003 (uso compassionevole)

- Assenza alternative terapeutiche e trattamento patologie gravi/rare;
 - Studi clinici di Fase almeno II conclusa;
 - Uso nella stessa indicazione sperimentata;
 - **RF GMP fornito gratuitamente dal Produttore**

A partire dal 2007 l'elenco della L. 648/96 contiene una sezione con medicinali per indicazioni diverse da quelle autorizzate in base a un uso consolidato supportato da dati di letteratura, per le quali manca un'alternativa terapeutica autorizzata.

Liste farmaci ad uso consolidato

Lista farmaci Oncologia adulti [0.51 Mb]

Lista farmaci Ematologia [0.99 Mb] [PD]

Lista farmaci Neurologia [0.21 Mb] [PDI]

Lista farmaci Trapiantologia [0.42 Mb] [

Lista radiofarmaci e diagnostici [0.15 Mb] →

Lista farmaci antivirali [0.13 Mb] [PDF]

Lista farmaci patologie cardiache [0.12

Lista farmaci cure palliative [0.21 Mb] [

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

Medicinale	Estensione di indicazione relativa ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura
Fluorocolina (18F) cloruro	<p>Localizzazione preoperatoria di adenomi della paratiroide in caso di iperparatiroidismo primario dopo una diagnostica per immagini convenzionale negativa o non conclusiva (scintigrafia con 99mTc-sestamibi o SPECT/TC).</p> <p>Quak E. et al. F18-choline PET/CT guided surgery in primary hyperparathyroidism when ultrasound and MIBI SPECT/CT are negative or inconclusive: the APACH1 study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018; 45(4):658-666.</p> <p>Hope TA et al. Accuracy of 18F-fluorocholine PET for the detection of parathyroid adenomas: prospective single center study. J Nucl Med. 2021 2021 Mar 5;jnumed.120.256735. doi: 10.2967/jnumed.120.256735</p>
Fluorodesossiglucosio (18F)	<p>Neurologia</p> <p>Il Fluorodesossiglucosio (18F) 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.</p> <p>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)</p> <p>Silverman DH. J Nucl Med. 2004; 45:594-607.</p> <p>Yuan Y, Z.-X. Gu Z-X, Wie W-S. AJNR 2009 ;30 :404-410.</p> <p>Nobili F, Salmaso D, Morbelli S, Girtler N, Piccardo A, Brugnolo A, Dessi B, Larsson SA, Rodriguez G, Pagani M. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:2191–2202.</p> <p>Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Hanson M, Crain B, Hulette C, Earl N, Coleman RE. J Nucl Med. 2000;41:1920-1928.</p>

Clinical need

È consentito
l'uso *off label*?

No

Sperimentazione clinica
Fase I-III

Regolamento 536/2014

Radiofarmaco diagnostico
Studi profit/no profit

NO GMP

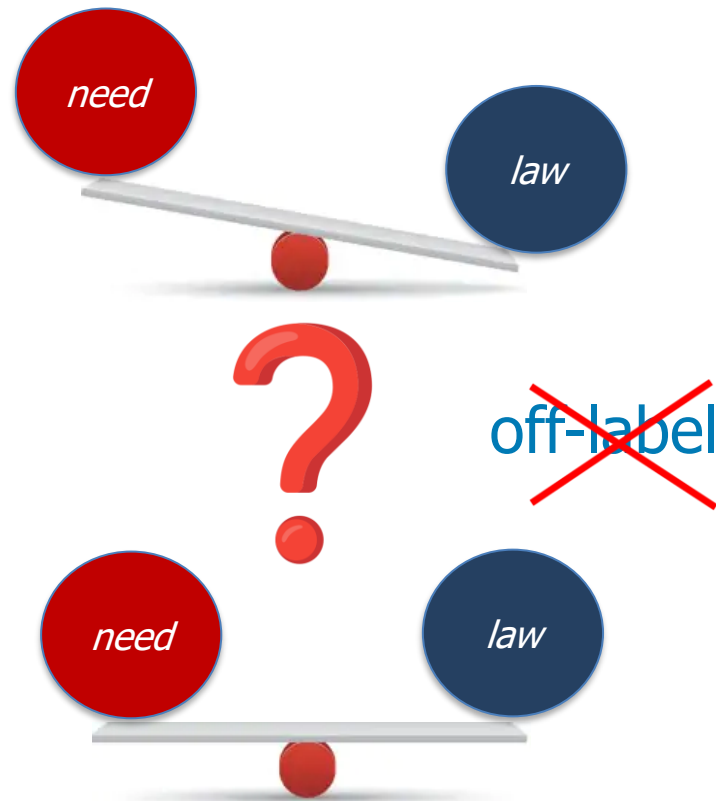
Studi profit 2018-21: **9**
Studi no profit 2018-21: **24**

Radiofarmaco terapeutico
Studi profit/no profit

GMP

Studi profit 2018-21: **10**
Studi no profit 2018-21: **3**

Quando il *clinical need* non può essere soddisfatto dagli strumenti normativo-regolatori illustrati e l'indicazione è di uso consolidato e, quindi, non assoggettabile a nuovi studi clinici?



occorrono dati pubblicati non solo scientificamente validi
ma regolatoriamente utilizzabili!

Alcuni esempi

Kit a base di albumina
nanocolloidale
radiomarcata con ^{99m}Tc



Estensione di autorizzazione
per l'indicazione
relativa alla **rilevazione del
linfonodo sentinella**

- nel melanoma maligno
- nel carcinoma mammario

Kit a base di albumina
macroaggregati
radiomarcata con ^{99m}Tc



~~Non è stata possibile l'estensione
di autorizzazione per l'indicazione
relativa alla localizzazione delle
lesioni non palpabili e/o
microcalcificazioni della
mammella (R.O.L.L., *Radioguided
Occult Lesion Localization o
Centratura Radioisotopica*).~~

London, 23 July 2009

Doc. Ref. CPMP/EWP/1119/98/Rev. 1

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)

GUIDELINE ON CLINICAL EVALUATION OF DIAGNOSTIC AGENTS

London, 23 July 2009

Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/321180/2008

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)

APPENDIX 1 TO THE GUIDELINE ON CLINICAL EVALUATION OF DIAGNOSTIC
AGENTS (CPMP/EWP/1119/98 REV. 1) ON IMAGING AGENTS



EUROPEAN COMMISSION
ENTERPRISE AND INDUSTRY DIRECTORATE-GENERAL

✓ Rigore metodologico di uno studio clinico

Brussels, November 2007

**GUIDANCE ON A NEW THERAPEUTIC
INDICATION FOR A WELL-
ESTABLISHED SUBSTANCE**

November 2007

Carenze principali

- ✓ Scelta adeguata di una popolazione rappresentativa e numerosità statisticamente significativa;
- ✓ *Performance* tecnica (riproducibilità);
- ✓ *Performance* diagnostica (sensibilità e specificità del test, impatto della prevalenza della malattia, curve ROC adeguate);
- ✓ Valore prognostico;
- ✓ Impatto sulla gestione terapeutica del paziente;
- ✓ Impatto sul *clinical outcome*;
- ✓ Dati di sicurezza:
 - *Follow up* per un periodo compatibile con le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche del prodotto;
 - *Short term e long term safety*;
 - *Risk Management Plan*;
 - Esposizioni alle radiazioni in condizioni di uso



m.nicotra@aifa.gov.it