



## La particolare situazione regolatoria dei radiofarmaci

Maria Nicotra

29/09/2023

# 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	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

\* **Maria Nicotra**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso

# Radiofarmaci

Prodotti medicinali che, quando pronti per l'uso, contengono uno o più radionuclidi incorporati a scopo diagnostico o terapeutico

## Radio



Noti dagli anni '30 come traccianti radioattivi



Padre della Terapia Medico-Nucleare.



1951: prima scintigrafia tiroidea con iodio radioattivo (Cassen)



Uso clinico sottoposto solo alle norme radioprotezionistiche



## Farmaci

1989: la **Direttiva 89/343/EEC** li definisce per la prima volta medicinali



DIRETTIVA DEL CONSIGLIO  
del 3 maggio 1989

che estende il campo di applicazione delle direttive 65/65/CEE e 75/319/CEE e che prevede norme aggiuntive per i radiofarmaci  
(89/343/CEE)

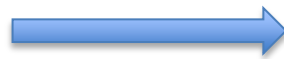
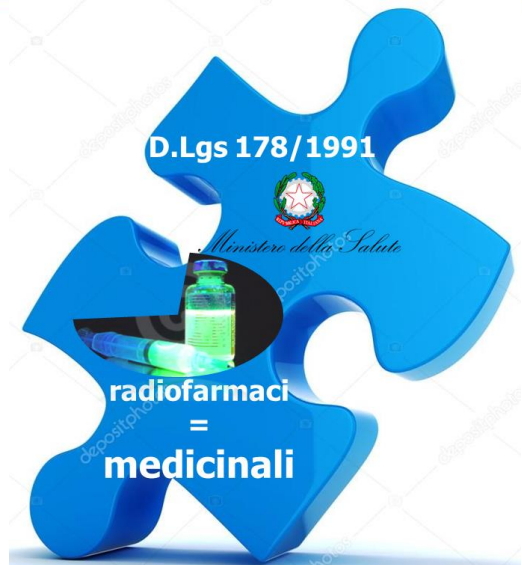


1991: **D.Lgs. 178/1991**

Uso clinico sottoposto alle norme radioprotezionistiche e dei medicinali

**D.M. 13 dicembre 1991**

consente il commercio dei RF già utilizzati al 1/10/1991 in attesa de rilascio delle AIC



2009

19 prodotti con AIC

54 RF pre 92 commercializzati *ope legis*



2009

Gruppo di lavoro AIFA sui Radiofarmaci



Tra gli obiettivi la valutazione  
per il successivo rilascio dell'AIC  
di tutti i RF *ope legis*

# Definizioni

## Radiofarmaco

medicinale pronto per l'uso che include radionuclidi a scopo diagnostico o terapeutico



Es. Fluodeossiglucosio ( $^{18}\text{F}$ ), florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ), ioflupane ( $^{123}\text{I}$ )...

## Generatore di radionuclidi

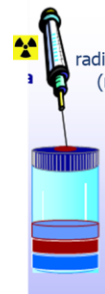
sistema che da un radionuclide progenitore fornisce un radionuclide discendente usato in un RF

Es. Generatore  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  
Generatore  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$   
Generatore  $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$

## Precursore di radionuclidi

radionuclide tracciante di una sostanza prima della somministrazione

Es. ittrio ( $^{90}\text{Y}$ ) cloruro, rame ( $^{64}\text{Cu}$ ) cloruro ...



Precursore radiofarmaceutico (radioattivo)

*in vitro labelling*

Molecola da radiomarcare



## Kit

preparazione da ricostituire o combinare con radionuclidi nel RF finale prima della somministrazione



Es. Albumina umana particelle nanocolloidali, albumina umana macroaggregati, sodio ossidronato ...



# 2023: 86 Radiofarmaci con AIC

74 Diagnostici

+

12 Terapeutici

CUPRYMINA  
LUMARK  
CERETEC  
EXAMETASCAN  
NEUROLITE  
STRJASCAN  
DATSCAN // IOFLUPANE (123I) ROTOP  
CELSUNAX  
INDIO (IN-111) DTPA CURIUM NETHERLANDS  
VIZAMYL // AMYVID  
NEURACEQ  
OSTEOCIS  
TECHNESCAN DTPA  
RENOCIS  
TECHNESCAN MAG 3 DRN 4334  
MEDIRENSCINT  
MAG3 ROTOP  
SODIO IODOIPPURATO (123I) CURIUM NETHERLANDS  
NANOALBUMON  
SEHCAT  
PULMOTEC  
PULMOCIS  
TECHNESCAN HDP  
ULTRATECHNEKOW // TEKCIS // MONTEK  
SODIO IODURO (123I) CURIUM NETHERLANDS // SODIO IODURO (123I) CAPSULE GE HEALTHCARE  
SODIACAP // SODIO IODURO (131I) GE HEALTHCARE  
TECHNEMIBI  
STAMICIS  
MEDIMIBI  
MIBISPECT  
MYOVIEV  
TETROFOSMINA ROTOP  
NANOTOP  
TECHNESCAN PYP  
TALLIO (201Tl) CLORURO CURIUM ITALY  
CARDIOGEN  
SCINTIMUN  
GALLIO (67GA) CITRATO CURIUM NETHERLANDS  
GERMANIO CLORURO (68GE)/GALLIO CLORURO (68GA) GALLIAPHARM  
GERMANIO (68GE) CLORURO /GALLIO (68GA) CLORURO IRE-ELIT  
TEKTROTYD  
LYMPHOSEEK  
INDIO (111-IN) CLORURO CURIUM NETHERLANDS  
INDIO (111-IN) OSSINA CURIUM NETHERLANDS  
OCTREOSCAN  
MIBEG  
ADREVIEW  
IOBENGUANO [131 I] GE HEALTHCARE  
EFDEGE // GLUCOMPET // FLUODEOSSIGLUCOSIO ITEL // FLUODEOSSIGLUCOSIO (18F) CURIUM // GLUSCAN  
FLUORODOPA IASON // FLUORODOPA (18F) CURIUM ITALY  
PADOVIEW  
IASONFLUORIDE // SODIO FLUORURO (18F) ITEL  
PCOLINA // FLUOROCOLINA (18F) CURIUM ITALY  
MADDACOL  
CHOLSCAN  
SOMAKIT TOC  
AXUMIN  
NORCHOL

1. ITTRIO (<sup>90</sup>Y) CITRATO CURIUM ITALY
2. QUADRAMET
3. LUTEZIO (<sup>177</sup>Lu) CLORURO BILLEV
4. YTTTRIGA
5. ENDOLUCINBETA
6. SODIO IODURO (<sup>131</sup>I) CURIUM NETHED
7. THERACAP
8. IOBENGUANO (<sup>131</sup>I) GE HEALTHCARE T
9. ZEVALIN
10. XOFIGO
11. LUTATHERA
12. PLUVICTO

## Radiofarmaci diagnostici ATC: V09

### V09A CENTRAL NERVOUS SYSTEM

V09AA Technetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) compounds  
(CERETEC, NEUROLITE)

V09AB Iodine ( $^{123}\text{I}$ ) compounds  
(DATSCAN)

V09AX Other CNS diagnostic RP  
(INDIO (In-111) DTPA; AMYVID, VIZAMYL)

### V09B SKELETON

V09BA Technetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) compounds  
(OSTEOCIS)

### V09C RENAL SYSTEM

V09CA Technetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) compounds  
(TECHENSCAN DTPA, RENOCIS, MEDIRENOSCINT, MAG3 ROTON)

V09CX Other renal system diagnostic RP  
(SODIO IODOIPPURATO ( $^{123}\text{I}$ ))

### V09D HEPATIC AND RETICULO ENDOTHELIAL SYSTEM

V09DB Technetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ), particles and colloids  
(NANOALBUMON)

V09DX Other hepatic and reticulo endothelial system diagnostic RP  
(SEHCAT)

### V09E RESPIRATORY SYSTEM

V09EA Technetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ), inhalants  
(PULMOTEC)

V09EB Technetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ), particles for injection  
(PULMOCIS)

### V09F THYROID

V09FX Various thyroid diagnostic radiopharmaceuticals  
(ULTRATECHNEKOW, SODIO IODURO ( $^{123}\text{I}$ ), SODIO IODURO ( $^{131}\text{I}$ ))

### V09G CARDIOVASCULAR SYSTEM

V09GA Technetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) compounds  
(TECHNEMIBI, MYOVIEV, TECHNESCAN RYP)

V09GX Other cardiovascular system diagnostic RP  
(TALLIO ( $^{201}\text{Tl}$ ) CLORURO, CARDIOGEMA)

### V09H INFLAMMATION AND INFECTION DETECTION

V09HA Technetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) compounds  
(SCINTIMUN)

V09HX Other diagnostic radiopharmaceuticals for inflammation and infection detection  
(GALLIO ( $^{67}\text{Ga}$ ) CITRATO)

### V09I TUMOUR DETECTION

V09IA Technetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) compounds  
(TEKTROTYD, LYMPHOSEEK)

V09IB Indium ( $^{111}\text{In}$ ) compounds  
(OCTREOSCAN)

V09IX Other diagnostic radiopharmaceuticals for tumour detection  
(ADREVIEW, IOBENGUANO I-131, FDG F-18, FLUORODOPA F-18, SODIO FLUORURO F-18, FLUOROCOLINA F-18 CLORURO, SOMAKIT TOC, AXUMIN)

### V09X OTHER DIAGNOSTIC RADIOPHARMACEUTICALS

V09XA Iodine ( $^{131}\text{I}$ ) compounds  
(NORCHOL)

## Radiofarmaci terapeutici ATC: V10

### V10A ANTIINFLAMMATORY AGENTS

V10AA Yttrium ( $^{90}\text{Y}$ ) compounds  
(ITTRIO CITRATO Y-90)

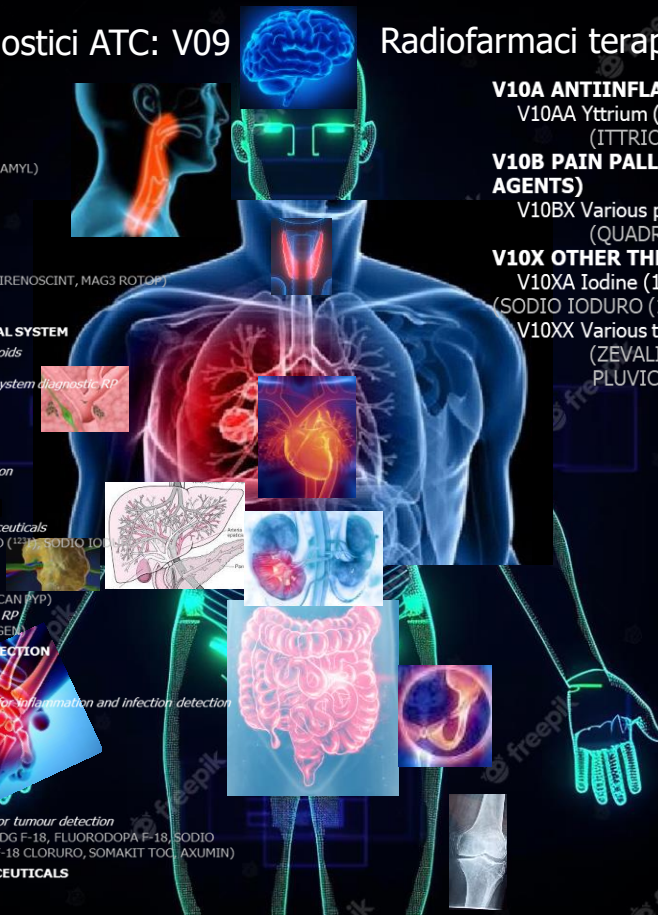
### V10B PAIN PALLIATION (BONE SEEKING AGENTS)

V10BX Various pain palliation RP  
(QUADRAMET)

### V10X OTHER THERAPEUTIC RP

V10XA Iodine ( $^{131}\text{I}$ ) compounds  
(SODIO IODURO ( $^{131}\text{I}$ ), IOBENGUANO ( $^{131}\text{I}$ ))

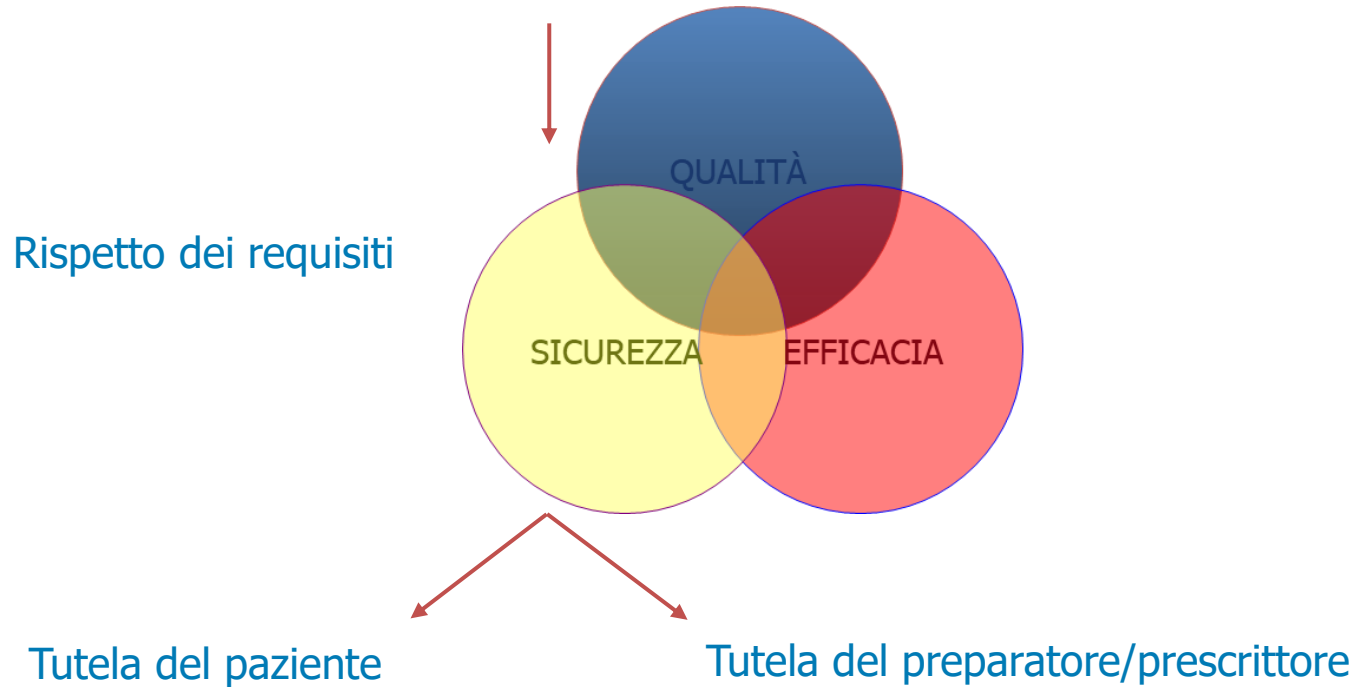
V10XX Various therapeutic RP  
(ZEVALIN, XOFIGO, LUTATHERA, PLUVICTO, PRECURSORI RF)





## Contesto normativo

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

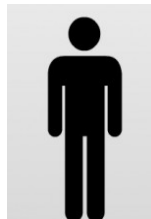


RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO (RCP)

*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

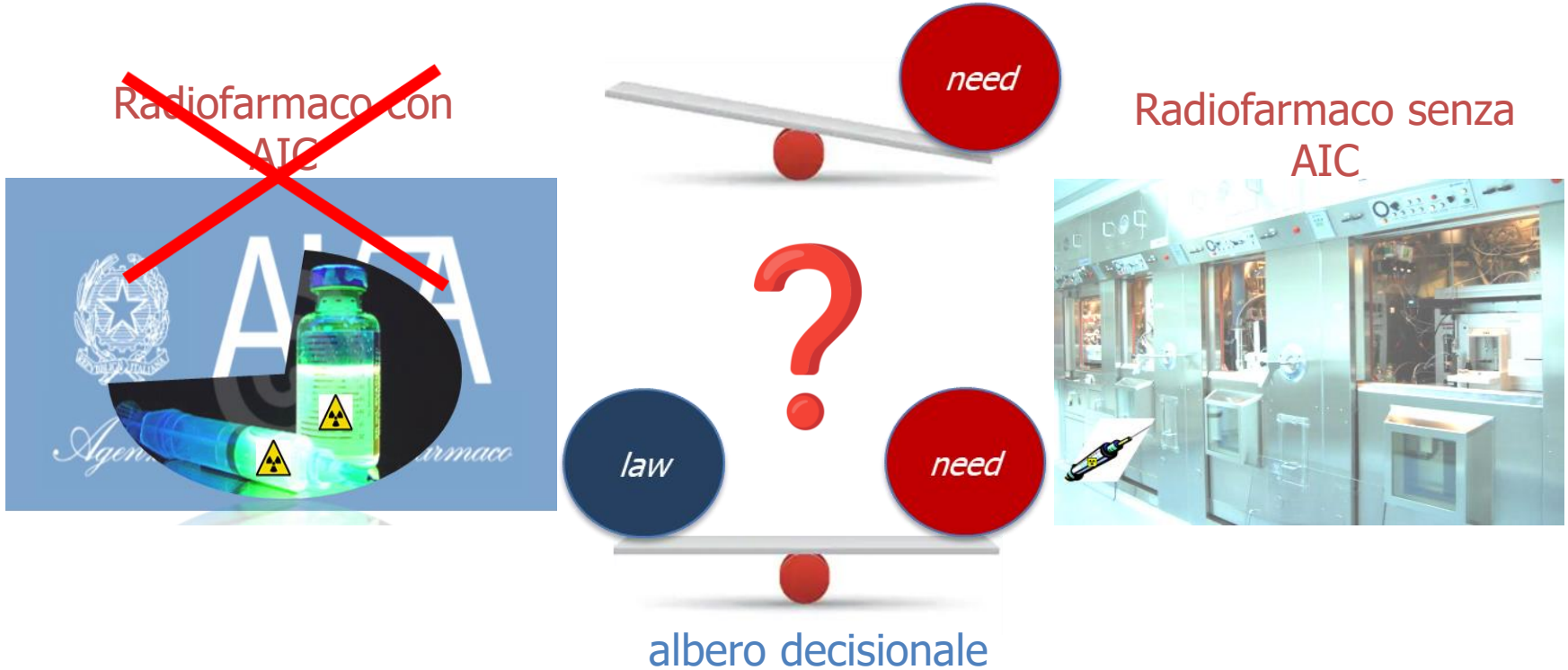
il preparatore



quando non dispone di  
specifiche di qualità pubblicate

**MA**

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



## Riferimenti normativi

Formula magistrale  
Formula officinale  
(art. 3 DLgs 219/2006)

Produzione industriale  
(art. 5 DLgs 219/2006)

Usi *off label* consentiti  
(L. 648/1996; L. 94/1998;  
DM 8/3/2003; L. 79/2014)

Radiofarmaco senza  
AIC

Importazione  
(se con AIC all'estero)  
(D.M. 11/02/1997 s.m.i.)

Sperimentazione clinica  
(Regolamento 536/2014)



# Clinical need

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 326/2003 -  
Fondo AIFA 5%

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 ↓

law

## 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)

**NO** bandi  
di gara!

## 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** se disponibile equivalente con **AIC!**

*need*

*Clinical need*

È consentito  
l'uso *off label*?

Si

*law*

Accesso precoce al farmaco e uso  
*off label*

[https://www.aifa.gov.it/web/guest/  
accesso-precoce-uso-off-label](https://www.aifa.gov.it/web/guest/accesso-precoce-uso-off-label)

### Legge 648/1996 e s.m.i.

- Assenza alternative terapeutiche opp presenza di alternativa terapeutica, ma per indicazione  $\neq$  da quella autorizzata se supportata da appropriatezza e economicità (art. 4 *bis* introdotto dall'art.3 L. 79/2014);
  - Studi clinici di Fase almeno II conclusa; Consenso informato
    - **Rimborso** del farmaco da parte del **SSN**

### Legge 326/2003 (Fondo Nazionale AIFA 5%)

- Prescrizione di farmaci orfani per il trattamento di patologie rare o di farmaci in attesa di commercializzazione per patologie gravi;
  - <https://www.aifa.gov.it/web/guest/fondo-nazionale-aifa>
    - **Rimborso** del farmaco da parte di **AIFA**

### Legge 94/1998 (Legge Di Bella)

- Prescrizione di RF industriali (GMP) per usi  $\neq$  da AIC (art. 3.2) o di RF magistrali (NBP-MN) per esigenze particolari (art. 5);
  - Studi clinici di Fase almeno II conclusa; Consenso informato
    - **NON rimborsati**

### DM 8/3/2003 (uso compassionevole)

- Assenza alternative terapeutiche e trattamento patologie gravi/rare;
  - Studi clinici di Fase almeno II conclusa; Uso nella 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

Liste farmaci Oncologia adulti [0.51 Mb]

Liste farmaci Ematologia [0.99 Mb] [PD]

Liste farmaci Neurologia [0.21 Mb] [PDI]

Liste farmaci Trapiantologia [0.42 Mb] [

Liste radiofarmaci e diagnostici [0.15 M]

Liste farmaci antivirali [0.13 Mb] [PDF]

Liste farmaci patologie cardiache [0.12

Liste farmaci cure palliative [0.21 Mb] [

ALLEGATO 6 – maggio 2023

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

Fluorocolina (18F) cloruro	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).
Fluorodesossiglucosio (18F)	<i>Neurologia</i> 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.
Sodio ossidronato (idrossimetilene difosfonato o HMDP) radiomarcato con Sodio pertecnetato (99mTc)	Identificazione dei depositi di amiloide da transtiretina (ATTR) in pazienti con sospetto clinico di interessamento cardiaco da amiloidosi  Perugini E, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. J



*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

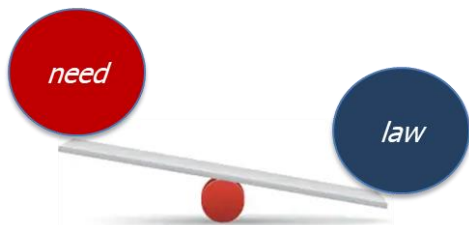
GMP

Radiofarmaco terapeutico  
Studi profit/no profit

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

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, pertanto, non assoggettabile a nuovi studi clinici?



~~off-label~~

dati pubblicati scientificamente rigorosi  
MA utilizzabili in ambito regolatorio!

**EMA** Autorizzazione nuova indicazione Valutazione beneficio/rischio  
European Medicines Agency  
Pre-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use

London, 21 July 2009  
Doc. Ref. CPMP/EPW/1119/99 Rev. 1

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP)

**EMA** European Medicines Agency  
The Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use

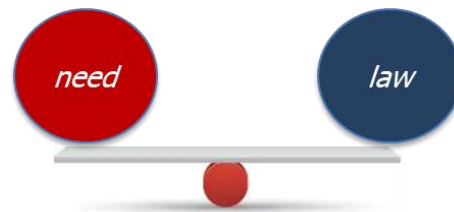
London, 21 July 2009  
Doc. Ref. EMA/CHMP/EPW/1119/99 Rev. 1

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP)

APPENDIX 1 TO THE GUIDELINE ON CLINICAL EVALUATION OF DRUGS FOR HUMAN USE (CPMP/EPW/1119/99 Rev. 1)

Guidance on a New Therapeutic Indication for a Well-Established Substance  
November 2007

- ✓ 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



Previsione di una disciplina *ad hoc* per esigenze speciali in assenza di alternativa in commercio



DISEGNO DI LEGGE RECANTE DELEGA PER LA SEMPLIFICAZIONE DEI PROCEDIMENTI AMMINISTRATIVI E MISURE IN MATERIA FARMACEUTICA E SANITARIA

Art. 4

(Semplificazione e accelerazione dei procedimenti in materia farmaceutica e sanitaria)

a) aggiornamento e semplificazione della disciplina per la preparazione, produzione, prescrizione e utilizzo per singolo paziente di medicinali allergeni e i radiofarmaci, per esigenze speciali in assenza di alternativa clinica in commercio;

b) previsione della disciplina delle tariffe specifiche per le domande di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) e di variazione all'AIC di medicinali allergeni e radiofarmaci;



[m.nicotra@aifa.gov.it](mailto:m.nicotra@aifa.gov.it)

[aifa.gov.it](http://aifa.gov.it)

