

## Sperimentazione e registrazione dei radiofarmaci

Giovanni Lucignani (a cura di)

# Sperimentazione e registrazione dei radiofarmaci

Normative e procedure

*Con la collaborazione di*

Maria Nicotra

e Annarita Meneguz

 Springer

a cura di

**Giovanni Lucignani**

Dipartimento di Scienze della Salute  
Università degli Studi di Milano  
UO Medicina Nucleare e  
Dipartimento dei Servizi Diagnostici  
Azienda Ospedaliera San Paolo, Milano

con la collaborazione di

**Maria Nicotra**

Ufficio Valutazione e Autorizzazione  
Area 2 Registrazione  
Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

**Annarita Meneguz**

Reparto di Valutazione Preclinica dei Farmaci  
e Sperimentazioni Cliniche di Fase I  
Dipartimento del Farmaco  
Istituto Superiore di Sanità, Roma

ISBN 978-88-470-2873-9

ISBN 978-88-470-2874-6 (eBook)

DOI 10.1007/978-88-470-2874-6

© Springer-Verlag Italia 2013

Quest'opera è protetta dalla legge sul diritto d'autore e la sua riproduzione anche parziale è ammessa esclusivamente nei limiti della stessa. Tutti i diritti, in particolare i diritti di traduzione, ristampa, riutilizzo di illustrazioni, recitazione, trasmissione radiotelevisiva, riproduzione su microfilm o altri supporti, inclusione in database o software, adattamento elettronico, o con altri mezzi oggi conosciuti o sviluppati in futuro, rimangono riservati. Sono esclusi brevi stralci utilizzati a fini didattici e materiale fornito ad uso esclusivo dell'acquirente dell'opera per utilizzazione su computer. I permessi di riproduzione devono essere autorizzati da Springer e possono essere richiesti attraverso RightsLink (Copyright Clearance Center). La violazione delle norme comporta le sanzioni previste dalla legge.

Le fotocopie per uso personale possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla legge, mentre quelle per finalità di carattere professionale, economico o commerciale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi, Centro Licenze e Autorizzazioni per le Riproduzioni Editoriali, e-mail [autorizzazioni@clearedi.org](mailto:autorizzazioni@clearedi.org) e sito web [www.clearedi.org](http://www.clearedi.org).

L'utilizzo in questa pubblicazione di denominazioni generiche, nomi commerciali, marchi registrati, ecc. anche se non specificatamente identificati, non implica che tali denominazioni o marchi non siano protetti dalle relative leggi e regolamenti.

Le informazioni contenute nel libro sono da ritenersi veritiere ed esatte al momento della pubblicazione; tuttavia, gli autori, i curatori e l'editore declinano ogni responsabilità legale per qualsiasi involontario errore od omissione. L'editore non può quindi fornire alcuna garanzia circa i contenuti dell'opera.

9 8 7 6 5 4 3 2 1

2013 2014 2015 2016

*Layout copertina:* Ikona S.r.l., Milano

Realizzazione editoriale: Scienzaperta S.n.c., Novate Milanese (MI)

Stampa: Printer Trento S.r.l., Trento

Springer-Verlag Italia S.r.l., Via Decembrio 28, I-20137 Milano

Springer fa parte di Springer Science+Business Media ([www.springer.com](http://www.springer.com))

# Presentazione

Sin dall'antichità il farmaco è stato considerato nella sua duplice natura di preziosa risorsa, in grado di assicurare o perlomeno mantenere la salute del singolo e della collettività e, contestualmente, di strumento potenzialmente nocivo o addirittura tossico, laddove non persino inutile. La ricerca, che nel corso dei secoli ha avuto la finalità di scoprire nuovi farmaci sempre più efficaci e mirati, ha permesso di passare dalle primordiali miscele di sostanze naturali vantate come panacea per ogni male ai più recenti e innovativi farmaci, in grado di permettere terapie sempre più personalizzate.

La lunga strada percorsa da rimedio empirico a farmaco di qualità, sicuro ed efficace, è stata segnata da errori e frustranti insuccessi, ma anche da invenzioni, che hanno contribuito a debellare gravi patologie e a migliorare in modo significativo la qualità della vita di molti malati ed ha visto interventi da parte del legislatore, sempre mirati alla tutela del malato, grazie alla corretta applicazione di un complesso sistema di norme e di linee guida tecnico-scientifiche e regolatorie, che necessitano di un costante aggiornamento.

Questo libro costituisce il primo tentativo in Italia di una elaborazione organica della complessa materia che regola lo sviluppo, l'immissione in commercio e l'uso clinico dei radiofarmaci ed è volto a fornire un riferimento il più possibile completo non solo per gli addetti ai lavori, ma anche per coloro che desiderano affrontare in maniera consapevole tali ambiti di attività. L'intrinseco valore scientifico, infatti, suscita grande attenzione attorno a questa materia, non solo nel mondo della Medicina Nucleare, ma anche in altri settori accademici ed industriali, dove è legittimamente elevato l'interesse per nuovi e sempre più specifici strumenti clinici. I radiofarmaci sono utilizzati, oltre che a scopo terapeutico, a scopo diagnostico, per curare o rilevare e caratterizzare processi patologici o normali funzioni biologiche, ma sono anche sempre più spesso impiegati nella ricerca di base e in quella applicata. Il numero dei centri PET nel mondo è in costante aumento, come pure il numero di compagnie farmaceutiche, che utilizzano prodotti radiomarcanti nel periodo di scoperta e valutazione di nuovi prodotti. Il futuro è rappresentato da radiofarmaci altamente specifici in natura, che possano servire come strumenti per la ricerca e per applicazioni cliniche.

Ci piace pensare che una migliore conoscenza della normativa, che regola questi prodotti, possa contribuire alla definizione di un nuovo paradigma per lo sviluppo accelerato di radiofarmaci innovativi, che integri le esigenze dei medici nucleari e quelle della ricerca farmaceutica, ma che tenga anche conto del ritmo accelerato di avanzamento scientifico imposto dalla post-genomica e dalla comprensione dei meccanismi biologici alla base

della malattia. Anche se molta ricerca viene effettuata in vitro, ciò che alla fine deve essere compreso è l'effetto nell'organismo vivente dei mammiferi, inclusi i pazienti, che sono l'unico vero modello di malattia umana.

Ci auguriamo che questo libro, scritto dagli autori dei vari capitoli con grande attenzione alle regole, ma anche con passione, si riveli un utile strumento destinato a colmare le lacune presenti in questo settore.

Roma, febbraio 2013

Enrico Garaci  
Presidente Istituto Superiore di Sanità

Luca Pani  
Direttore Generale Agenzia Italiana del Farmaco

# Prefazione

Con l'entrata in vigore delle Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare (NBP-MN), nel luglio 2011 si è verificata una svolta epocale, con un impatto culturale e tecnologico senza precedenti, sulla formazione del personale medico, farmacista, tecnico e infermieristico e sulla pratica della medicina nucleare in Italia.

L'Associazione Italiana di Medicina Nucleare e Imaging Molecolare (AIMN) ha affrontato questa sfida impegnandosi in un articolato programma di formazione e aggiornamento per i professionisti della disciplina, avviato nel corso dell'anno 2009, e pubblicando nel marzo 2011 il volume *La qualità nella preparazione dei radiofarmaci*. In quel volume – che rappresenta un fondamentale strumento di riferimento per la pratica clinica – sono compendiate i diversi aspetti relativi alla normativa sulla produzione dei radiofarmaci, alla gestione delle tecnologie e al controllo dei processi ai fini del mantenimento di elevati standard di qualità e sicurezza nella pratica corrente.

Nel solco della strategia di continua crescita professionale e scientifica di tutti coloro che operano nella medicina nucleare e con la volontà di perseguire con costanza il rafforzamento della propria identità e del proprio ruolo, l'AIMN ha deliberato la pubblicazione di questo secondo volume, dedicato alla sperimentazione e alla registrazione dei radiofarmaci, che vede la luce dopo una preparazione necessariamente lunga. Tale decisione deriva dall'attenzione che l'AIMN ha sempre dedicato all'evoluzione della sperimentazione, della produzione e dell'uso dei radiofarmaci, nella consapevolezza che la sperimentazione clinica di e con nuovi radiofarmaci sia indispensabile per la crescita della disciplina. Il volume è anche il risultato tangibile di una strategia di costante e proficua collaborazione con le principali istituzioni nazionali che svolgono un ruolo nel controllo e nella valutazione dei farmaci, inclusi naturalmente i radiofarmaci: l'Istituto Superiore di Sanità e l'Agenzia Italiana del Farmaco.

Questo volume pone le basi per un rilancio – nell'ambito di un quadro normativo stringente ma divenuto più chiaro – della sperimentazione in medicina nucleare in Italia. In un momento in cui l'investimento in ricerca rappresenta un fattore decisivo per l'uscita da una crisi economico-finanziaria globale, il volume vuole anche rappresentare uno strumento, un supporto e, soprattutto, uno stimolo all'innovazione e alla ricerca di nuove sostenibili vie per l'ottimizzazione delle procedure diagnostiche e terapeutiche con radiofarmaci attraverso una collaborazione tra gli specialisti operanti in ambito ospedaliero e accademico, le imprese del settore e gli enti regolatori.

Lo spirito di collaborazione, che è alla base di una crescita ordinata della nostra disciplina, ha anche caratterizzato la stesura dei capitoli e ha costituito un fondamentale momento di conoscenza reciproca e incontro tra il mondo della medicina nucleare e gli enti regolatori. Il confronto non si è sviluppato in astratto, ma attraverso il dialogo – inizialmente guardingo, ma ora sereno e costruttivo – tra persone con diverse competenze ma con un comune obiettivo: il perseguimento della salute del paziente in modo sostenibile e sicuro. L'apertura al dialogo e la conoscenza diretta tra persone ha consentito di superare la rigida interlocuzione tra figure istituzionali anonime. Grazie alla continua interazione e alla necessaria puntualizzazione, i capitoli del volume hanno anche acquistato un valore "autobiografico" per la medicina nucleare, proiettandone verso le discipline affini e complementari, e verso l'esterno, un'immagine veritiera. Dalla pluralità dei contributi scaturisce l'immagine di una scienza diagnostica e terapeutica con altissimo valore tecnologico e metodologico, che svolge oggi un ruolo cruciale in una delle aree di frontiera più avanzate, quella della medicina personalizzata, basata su un approccio molecolare alla diagnosi e al trattamento.

Il volume non sarebbe stato possibile senza il concorso dell'Agenzia Italiana del Farmaco e dell'Istituto Superiore di Sanità e di tutti gli autori che hanno contribuito – con fatica, ma anche con tenacia e determinazione – alla sua realizzazione.

Un riconoscimento particolare va alle colleghe Annarita Meneguz e Maria Nicotra, che hanno rivisto tutti i capitoli, elucidando aspetti di difficile interpretazione, chiarendo concetti e districandosi tra norme talora di non facile integrazione; senza il loro impegno questo volume non avrebbe visto la luce. Si ringrazia inoltre Marco Martorelli per la scrupolosa revisione editoriale del testo.

L'auspicio è che questo volume possa essere un riferimento per rafforzare in Italia, in un nuovo clima di collaborazione, una politica di sviluppo della ricerca con radiofarmaci. In questo campo il nostro Paese ha saputo dare importanti contributi, cui è seguita una fase di stallo per la scarsa chiarezza e il fraintendimento delle regole e dei ruoli, divenuti finalmente più chiari anche nel corso dell'elaborazione stessa di questo testo.

A tutti noi spetta il compito, come sempre, di sfruttare un'opportunità.

Milano, febbraio 2013

Giovanni Lucignani  
Presidente AIMN

# Indice

<b>1</b>	<b>Perché sperimentare e registrare i radiofarmaci?</b> .....	<b>1</b>
	Maria Nicotra, Annarita Meneguz, Anna Rosa Marra	
1.1	Introduzione .....	1
1.2	I percorsi regolatori possibili per la scelta consapevole e l'uso corretto dei radiofarmaci .....	3
1.3	Conclusioni .....	8
	Bibliografia .....	9
<b>2</b>	<b>Normativa europea e normative nazionali sui radiofarmaci</b> .....	<b>11</b>
	Maria Nicotra, Claudio Rossetti	
2.1	La normativa europea .....	11
2.2	Le normative nazionali .....	16
	Bibliografia .....	19
<b>3</b>	<b>Normativa europea e nazionale sui radiofarmaci: la sperimentazione clinica</b> .....	<b>21</b>
	Annarita Meneguz	
3.1	Introduzione .....	21
3.2	Linee guida "regolatorie" .....	22
3.3	Sistema Good X Practice .....	23
3.4	Direttive europee .....	24
3.5	Legislazione nazionale .....	25
3.6	Ruoli dell'AIFA e dell'ISS nelle sperimentazioni cliniche con radiofarmaci .....	34
3.7	Conclusioni .....	36
	Bibliografia .....	36



<b>4</b>	<b>Classificazione dei radiofarmaci</b> .....	39
	Paola Minghetti, Monica Santimaria, Alessandro D'Arpino	
4.1	Introduzione.....	39
4.2	Radiofarmaci di produzione industriale e radiofarmaci preparati in ospedale.....	40
4.3	Il caso del <sup>18</sup> F-FDG.....	45
	Bibliografia.....	45
<b>5</b>	<b>I radiofarmaci e la farmacopea</b> .....	47
	Piero A. Salvadori	
5.1	Le origini.....	47
5.2	La European Pharmacopoeia.....	48
5.3	La pubblicazione di nuovi testi nella European Pharmacopoeia.....	51
5.4	Farmacopea e Norme di Buona Preparazione.....	53
	Bibliografia.....	55
<b>6</b>	<b>Sperimentazione preclinica di radiofarmaci</b> .....	57
	Adriano Duatti, Rosa M. Moresco, Stefano Boschi	
6.1	Introduzione.....	57
6.2	Sviluppo di radiofarmaci.....	59
6.3	Sperimentazione preclinica.....	60
6.4	Ruolo della tomografia per piccoli animali nello sviluppo di nuovi radiofarmaci.....	66
	Bibliografia.....	70
<b>7</b>	<b>Sperimentazioni cliniche con radiofarmaci</b> .....	73
	Rosa M. Moresco, Massimo Salvatori, Lisa Bodei, Paola A. Erba, Alberto Pupi	
7.1	Evoluzione storica delle sperimentazioni cliniche con radiofarmaci.....	73
7.2	Sperimentazioni cliniche con radiofarmaci.....	75
7.3	Tipologie e fasi delle sperimentazioni cliniche.....	77
7.4	Esposizione alle radiazioni nella ricerca medica e biomedica.....	80
7.5	Conclusioni.....	83
	Bibliografia.....	83
<b>8</b>	<b>Le Norme di Buona Pratica di Laboratorio</b> .....	85
	Maria F. Cometa, Francesco Bonetto	
8.1	Aspetti legislativi.....	85
8.2	La BPL nel contesto europeo e internazionale.....	87
8.3	Unità di monitoraggio per la BPL.....	88
8.4	Aspetti applicativi.....	89
	Bibliografia.....	94

<b>9</b>	<b>Le Norme di Buona Pratica Clinica e le responsabilità dello sperimentatore</b> .....	97
	Angela Del Vecchio, Umberto Filibeck	
9.1	La Buona Pratica Clinica nella legislazione italiana ed europea .....	97
9.2	Responsabilità dello sperimentatore .....	99
9.3	Responsabilità del promotore della sperimentazione .....	102
9.4	GCP e sperimentazioni a fini non industriali .....	103
	Bibliografia .....	104
<b>10</b>	<b>La preparazione di un Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)</b> .....	105
	Isabella Sestili, Gianluca Gostoli, Fulvia Fabi, Maria F. Cometa	
10.1	Introduzione .....	105
10.2	IMPD di qualità .....	108
10.3	Sostanza attiva .....	108
10.4	Prodotto finito .....	112
10.5	Medicinale di confronto .....	119
10.6	Placebo .....	119
10.7	IMPD: sezione non clinica .....	120
10.8	IMPD: sezione clinica .....	123
	Bibliografia .....	123
<b>11</b>	<b>Ruolo e funzioni dei Comitati etici nelle sperimentazioni cliniche dei medicinali</b> .....	127
	Carlo Tomino	
11.1	Cenni storici e normativi .....	127
11.2	Organizzazione e funzioni dei Comitati etici .....	128
11.3	Operatività dei Comitati etici .....	129
11.4	Consenso informato e pazienti vulnerabili .....	130
11.5	Conclusioni .....	132
	Bibliografia .....	133
<b>12</b>	<b>Le procedure di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali per uso umano</b> .....	135
	Anna Rosa Marra, Carmela Zappalà	
12.1	Introduzione .....	135
12.2	Procedura nazionale .....	137
12.3	Procedura di mutuo riconoscimento e procedura decentrata .....	139
12.4	Procedura centralizzata .....	144
12.5	Base legale e dossier di registrazione .....	147
	Bibliografia .....	150

---

<b>13 Usi off label dei farmaci: quali strumenti normativi? .....</b>	<b>153</b>
Maria Nicotra, Carlo Tomino, Laura Giuliani, Riccardo Schiavo	
13.1 Introduzione .....	153
13.2 RCP e uso clinico autorizzato .....	154
13.3 Le norme nazionali che consentono l'uso off label .....	158
13.4 Usi off label dei farmaci: le difficoltà del Medico Nucleare .....	162
13.5 Conclusioni .....	165
Bibliografia .....	165
<b>14 Percorsi formativi e figure professionali nella preparazione dei radiofarmaci .....</b>	<b>167</b>
Adriano Duatti, Alessandro Giordano, Roberto Perrone, Marcello Leopoldo	
14.1 Una scienza storicamente multidisciplinare .....	168
14.2 La situazione internazionale .....	168
14.3 La situazione italiana .....	170
Bibliografia .....	177

*Gli indirizzi internet citati nel testo e nelle bibliografie dei capitoli sono stati verificati nel mese di gennaio 2013.*

# Elenco degli Autori

**Lisa Bodei**

Terapia Radiometabolica  
Divisione di Medicina Nucleare  
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

**Francesco Bonetto**

Direzione Generale della Prevenzione  
Dipartimento della Sanità Pubblica  
e dell'Innovazione  
Ministero della Salute, Roma

**Stefano Boschi**

Struttura Semplice Radiofarmacia PET  
UO Medicina Nucleare  
Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna

**Maria F. Cometa**

Reparto di Valutazione Preclinica dei Farmaci  
e Sperimentazioni Cliniche di Fase I  
Dipartimento del Farmaco  
Istituto Superiore di Sanità, Roma

**Alessandro D'Arpino**

Servizio Farmaceutico  
Azienda Ospedaliera di Perugia, Perugia

**Angela Del Vecchio**

Unità Ispezioni di Farmacovigilanza  
Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

**Adriano Duatti**

Sezione di Medicina Nucleare  
Dipartimento di Scienze Chirurgiche  
Anestesiologiche e Radiologiche  
Università di Ferrara, Ferrara

**Paola A. Erba**

Dipartimento di Oncologia, dei Trapianti  
e delle Nuove Tecnologie in Medicina  
Università di Pisa, Pisa

**Fulvia Fabi**

Dipartimento del Farmaco  
Istituto Superiore di Sanità, Roma

**Umberto Filibeck**

UNICRI Consultant

**Alessandro Giordano**

UOC Medicina Nucleare  
Dipartimento di Scienze Radiologiche  
Policlinico Universitario A. Gemelli  
Università Cattolica del S. Cuore, Roma

**Laura Giuliani**

Ufficio Valutazione e Autorizzazione  
Area 2 Registrazione  
Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

**Gianluca Gostoli**

Dipartimento del Farmaco  
Istituto Superiore di Sanità, Roma

**Marcello Leopoldo**

Dipartimento Farmaco-Chimico  
Università degli Studi di Bari A. Moro, Bari

**Anna Rosa Marra**

Ufficio Valutazione e Autorizzazione  
Area 2 Registrazione  
Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

**Annarita Meneguz**

Reparto di Valutazione Preclinica dei Farmaci  
e Sperimentazioni Cliniche di Fase I  
Dipartimento del Farmaco  
Istituto Superiore di Sanità, Roma

**Paola Minghetti**

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche  
Università degli Studi di Milano, Milano

**Rosa M. Moresco**

Dipartimento di Scienze Chirurgiche  
Università degli Studi di Milano  
Centro PET Ciclotrone  
Ospedale San Raffaele, Milano

**Maria Nicotra**

Ufficio Valutazione e Autorizzazione  
Area 2 Registrazione  
Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

**Roberto Perrone**

Facoltà di Farmacia  
Università degli Studi di Bari A. Moro, Bari

**Alberto Pupi**

Sezione di Medicina Nucleare  
Dipartimento di Fisiopatologia Clinica  
Università degli Studi di Firenze, Firenze

**Claudio Rossetti**

Dipartimento Tecnologie Avanzate  
Diagnostico Terapeutiche  
Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

**Piero A. Salvadori**

Istituto di Fisiologia Clinica  
Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pisa

**Massimo Salvatori**

UOC Medicina Nucleare  
Dipartimento di Scienze Radiologiche  
Policlinico Universitario A. Gemelli  
Università Cattolica del S. Cuore, Roma

**Monica Santimaria**

Ufficio Valutazione e Autorizzazione  
Area 2 Registrazione  
Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

**Riccardo Schiavo**

UO Medicina Nucleare  
Ospedale Belcolle  
AUSL Viterbo, Viterbo

**Isabella Sestili**

Dipartimento del Farmaco  
Istituto Superiore di Sanità, Roma

**Carlo Tomino**

Ufficio Ricerca e Sperimentazione Clinica  
Area Pre-Autorizzazione  
Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

**Carmela Zappalà**

Ufficio Valutazione e Autorizzazione  
Area 2 Registrazione  
Agenzia Italiana del Farmaco, Roma