

Indice

1	Definizioni, termini e abbreviazioni	3
1.1	Definizioni.....	3
1.1.1	Radiofarmaci	3
1.1.2	Radionuclidi diagnostici	3
1.1.3	Radionuclidi terapeutici.....	3
1.1.4	Radiofarmaci con un elevato potenziale di rischio	3
1.1.5	Commissione tecnica per i radiofarmaci (CTRF).....	4
1.2	Abbreviazioni.....	4
2	Introduzione e obiettivi	5
3	Campo di applicazione	5
4	Basi giuridiche	5
5	Principio di valutazione e requisiti generali	6
5.1	Principio di valutazione	6
5.2	Radiofarmaci innovativi (radionuclidi diagnostici e terapeutici).....	7
5.3	Radionuclidi diagnostici	7
5.4	Omologazione semplificata di radiofarmaci.....	7
5.4.1	Radiofarmaci con principi attivi utilizzati da almeno 10 anni (well established use, WEU)....	8
5.4.2	Radiofarmaci omologati all'estero	9
5.4.3	Radiofarmaci con principi attivi noti (BWS con/senza innovazione)	9
5.4.4	Radiofarmaci con Orphan Drug Status (status di medicamento orfano, ODS)	9
5.5	Radioprotezione	9
5.6	Protezione dei documenti	10
5.7	Informazione sul medicamento	10
5.8	Farmacovigilanza	10
6	Scadenze	10
7	Emolumenti	10
8	Requisiti della documentazione da produrre	10
8.1	Informazioni generali	10
8.2	Documenti amministrativi (modulo 1 CTD / Part I NTA).....	10
8.3	Panoramiche e sintesi (modulo 2 CTD / Part II NTA).....	11
8.4	Qualità (modulo 3 CTD / Part II NTA)	11
8.4.1	Direttive	11
8.4.2	Principi attivi	11
8.4.3	Composizione del medicamento.....	11
8.4.4	Specificazioni	11
8.4.5	Utilizzo, prescrizioni per la marcatura e controllo di qualità.....	12
8.4.6	Purezza radionuclidica, purezza radiochimica, purezza chimica	12
8.4.7	Virologia (prioni inclusi), contenuto di DNA.....	12

8.4.8	Contenitori, siringhe, accessori.....	13
8.4.9	Stabilità	13
8.4.10	Medicamenti in fase di sperimentazione clinica	13
8.5	Preclinica (modulo 4 CTD / Part III NTA)	13
8.5.1	Direttive	13
8.5.2	Dati sulla tossicologia e la farmacologia	13
8.6	Clinica (modulo 5 CTD / Part IV NTA).....	13
8.6.1	Direttive	13
8.6.2	Scelta e disegno degli studi	14
8.6.3	Radionuclidi diagnostici	14
8.6.4	Radionuclidi terapeutici.....	14
8.6.5	Esperienza PMS in caso di omologazione precedente all'estero	14
8.6.6	Esposizione alle radiazioni	15
8.6.7	Immunogenicità	15
9	Allegato	16
9.1	Aspetti particolari di determinati gruppi di prodotti.....	16
9.1.1	Radiofarmaci pronti all'uso	16
9.1.2	Kit di marcatura, kit.....	16
9.1.3	Generatori	17
9.1.4	Medicamenti PET	17
9.1.5	Medicamenti contenenti carrier	18
9.1.6	Precursori.....	19
9.1.7	Medicamenti emoderivati.....	19
9.2	Principi attivi «well established use» per radiofarmaci	19
9.3	Documentazione per l'omologazione di radiofarmaci con nuova sostanza attiva (NAS).....	20
9.3.1	Documentazione.....	20
9.3.2	Studi preclinici e clinici con radionuclidi diagnostici.....	25
9.3.3	Studi preclinici e clinici con radionuclidi terapeutici	26
9.3.4	Verifica della sicurezza operativa dei generatori	27

Cronistoria delle modifiche

Versione	Valida e vincolante dal	Descrizione, osservazione (dell'autore/autrice)	Visto autore / autrice
2.0	31.08.2021	Modifica delle designazioni delle divisioni	ski; fua
1.1	01.03.2021	Adeguamenti formali all'intestazione e al piè di pagina Nessuna modifica al contenuto della versione precedente.	dei
1.0	01.01.2019	Attuazione OATer4	ze

1 Definizioni, termini e abbreviazioni

1.1 Definizioni

1.1.1 Radiofarmaci

I radiofarmaci sono medicinali che contengono radionuclidi, le cui radiazioni possono essere utilizzate a fini diagnostici o terapeutici. A causa della loro marcatura radioattiva, possono essere riconoscibili esternamente con strumenti di misurazione adeguati (radionuclidi diagnostici, detti radiodiagnostici) o determinano un effetto radioattivo desiderato a fini terapeutici in determinati organi (radionuclidi terapeutici, detti radioterapici).

Nell'allegato 1 dell'Ordinanza sulla radioprotezione (ORaP), i radiofarmaci sono definiti come segue: Sono considerati radiofarmaci ai sensi della presente ordinanza soprattutto:

- i farmaci contenenti uno o più radionuclidi nella loro forma pronta per l'uso in medicina (**radiofarmaci pronti all'uso**) (ad es. capsule ^{131}I)
- i composti non radioattivi (kit) utilizzati, immediatamente prima dell'applicazione sull'essere umano, per la preparazione di radiofarmaci mediante la formazione di nuovi radionuclidi o la combinazione con radionuclidi (**kit**, kit di marcatura) (ad es. peptidi per marcatura, scintigrafia tumorale)
- i generatori di radionuclidi con un nuclide padre solido partendo dal quale è prodotto un nuclide figlio rimosso per eluizione o con un altro metodo utilizzato per produrre un radiofarmaco (**generatori**) (ad es. colonna con ^{99}Mo , da cui si ottiene $^{99\text{m}}\text{Tc}$ per eluizione)
- i radionuclidi che servono direttamente o come precursori alla marcatura radioattiva di altre sostanze (molecole vettori, cellule, proteine plasmatiche) prima della loro somministrazione (**precursori**, soluzione di marcatura) (ad es. soluzione di ^{90}Y per la marcatura di leganti).

Sia nel caso dei radiodiagnostici, sia in quello dei radioterapici, è necessario distinguere tra isotopi puri (ad es. ^{131}I da fonti diverse) e combinazioni di molecole in parte sotto tutela brevettuale (parte «fredda») con isotopi/radionuclidi.

1.1.2 Radionuclidi diagnostici

I radionuclidi diagnostici (RD) sono radiofarmaci utilizzati come diagnostici *in vivo* per riconoscere alcune malattie. Trovano applicazione in varie procedure, tra cui la scintigrafia, la tomografia a emissione di fotone singolo (SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography) e la tomografia ad emissione positronica (PET) e permettono di effettuare esami morfologici e/o funzionali.

1.1.3 Radionuclidi terapeutici

I radionuclidi terapeutici (RT) sono radiofarmaci utilizzati per il trattamento di alcune malattie. La somministrazione sistemica (nella maggior parte dei casi intravenosa) consente una distribuzione del radioterapico in tutto il corpo, permettendo così, ad esempio, di raggiungere metastasi localizzate in sedi diverse. In questi casi, il radionuclide si aggancia a leganti specifici (anticorpi, peptidi, aminoacidi), andando a creare un legame forte tra il radioterapico e determinati tumori (ad es. tumori neuroendocrini). In questo modo è possibile irraggiare il tumore e le eventuali metastasi in modo mirato e relativamente privo di effetti collaterali.

1.1.4 Radiofarmaci con un elevato potenziale di rischio

Ai sensi dell'All. 1 ORaP, si tratta di kit di marcatura utilizzati per la terapia, di radiodiagnostici per la PET e di radiofarmaci di produzione *in-house* (con e senza formulazione di kit). Si tratta di radiofarmaci la cui preparazione e sintesi sono molto dispendiose dal punto di vista tecnico. La loro preparazione deve avvenire sotto la direzione di un responsabile tecnico in possesso dei requisiti professionali di cui all'art. 6 lett. d dell'Ordinanza sull'autorizzazione dei medicinali (OAMed) o che ha completato una formazione equivalente. Ciò significa che tale responsabile deve disporre di un certificato dell'European Association of Nuclear Medicine (EANM) di radiofarmaceutica e dell'esperienza necessaria.

1.1.5 Commissione tecnica per i radiofarmaci (CTRF)

La CTRF consiglia l'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici (Swissmedic) e l'Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) su questioni legate alla radiofarmaceutica. Questa commissione extraparlamentare allestisce perizie in merito a domande di omologazione di radiofarmaci e questioni rilevanti per la sicurezza relative ai radiofarmaci. La CTRF è composta di periti dei settori scientifici della medicina nucleare, della farmacia, della chimica e della radioprotezione. Il Consiglio federale, su proposta del Dipartimento federale dell'interno (DFI), ne nomina i membri. Nella procedura di omologazione di radiofarmaci è necessario richiedere il suo parere (art. 48 ORaP). Una sua raccomandazione costituisce anche la base per l'approvazione, da parte dell'UFSP, del rispetto delle disposizioni di legge in materia di radioprotezione.

1.2 Abbreviazioni

AR	Assessment report
BWS	Principi attivi noti
cGRPP	current Good Radiopharmacy Practice
CA	Clinical Assessment
CTD	Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use
CTRF	Commissione tecnica per i radiofarmaci
DFI	Dipartimento federale dell'interno
DMF	Drug Master File
EANM	European Association of Nuclear Medicine
FC	Farmacocinetica
GMP	Good Manufacturing Practice
HD	Documento d'aiuto
HMEC	Human Medicines Expert Committee
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICRP	International Commission on Radiological Protection
LATer	Legge federale del 15 dicembre 2000 sui medicinali e i dispositivi medici (Legge sugli agenti terapeutici, LATer; RS 812.21)
	Legge del 22 marzo 1991 sulla radioprotezione (RS 814.50)
MMRa	Ordinanza del DFI del 26 aprile 2017 concernente la manipolazione di materiale radioattivo (RS 814.554)
MU	Medicamento per uso umano
NAS	Nuova sostanza attiva
NCA	Nonclinical Assessment
NTA	Notice to Applicants
OAMed	Ordinanza del 14 novembre 2018 sulle autorizzazioni nel settore dei medicinali (Ordinanza sull'autorizzazione dei medicinali, OAMed; RS 812.212.1)
ODS	Orphan Drug Status
OEm-Swissmedic	Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici del 14 settembre 2018 sui suoi emolumenti (OEm-Swissmedic; RS 812.214.5)
OM	Ordinanza del 21 settembre 2018 sui medicinali (OM; RS 812.212.21)
OOMed	Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici del 9 novembre 2001 concernente i requisiti per l'omologazione di medicinali (Ordinanza per l'omologazione di medicinali, OOMed; RS 812.212.22)
OOSM	Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici del 22 giugno 2006 concernente l'omologazione semplificata di medicinali e l'omologazione di medicinali con procedura di notifica (OOSM; RS 812.212.23)
ORaP	Ordinanza del 26 aprile 2017 sulla radioprotezione (RS 814.501)
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report

PET	Tomografia a emissione positronica
Ph. Eur.	Farmacopea europea
PMS	Post Marketing Surveillance
PSUR	Periodic Safety Update Report
QA	Quality Assessment
RA	Regulatory Assessment
RD	Radionuclide diagnostico
RT	Radionuclide terapeutico
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
UFSP	Ufficio federale della sanità pubblica
WEU	Well Established Use

2 Introduzione e obiettivi

Nel momento in cui sono somministrati ai pazienti, i radiofarmaci (radiodiagnostici e radioterapici) sono radioattivi. Pertanto, sono soggetti sia alla legislazione sui medicinali, sia a quella sulla radioprotezione.

Ai sensi dell'art. 9 cpv. 1 LATer, per i radiofarmaci distribuiti in Svizzera è necessaria un'omologazione da parte di Swissmedic. Fanno eccezione i radiofarmaci che soddisfano i criteri di «medicamento-formula» e sono dunque esentati dall'obbligo di omologazione (art. 9 cpv. 2 lett. a-c^{bis} LATer in combinato disposto con l'art. 37 lett. e OM)¹ e i radiofarmaci utilizzati nel quadro di studi clinici (art. 9 cpv. 2 lett. d LATer).

La presente guida complementare illustra in modo concreto i requisiti per l'omologazione di radiofarmaci in Svizzera e si rivolge in primo luogo agli organi amministrativi. Per Swissmedic la guida complementare funge innanzitutto da supporto all'applicazione unitaria e conforme ai principi di uguaglianza giuridica delle disposizioni di legge. La pubblicazione deve garantire ai richiedenti una presentazione trasparente dei requisiti di Swissmedic da soddisfare affinché le relative domande di omologazione possano essere elaborate il più rapidamente ed efficientemente possibile. Sono ammesse variazioni, purché i richiedenti propongano alternative equivalenti.

Swissmedic, la CTRF e, nel caso dei radioterapici, anche l'Human Medicines Expert Committee (HMEC) valutano la documentazione della domanda nell'ambito della presente guida complementare alla luce dello stato attuale della scienza e della tecnica e dietro consultazione della versione di volta in volta attuale della farmacopea e delle direttive rilevanti (ICH², EANM³, ecc.).

Tutto ciò che attiene alla radioprotezione è oggetto di altri documenti pubblicati dall'UFSP⁴ e non sarà discusso più approfonditamente nella presente guida complementare. Tuttavia, nella documentazione per l'omologazione non possono essere trascurati aspetti di radioprotezione.

3 Campo di applicazione

Questa guida complementare è destinata al Settore Omologazione di Swissmedic e si applica ai medicinali per uso umano (MU).

4 Basi giuridiche

Medicamento

- LATer

¹ Nella pratica, i radiofarmaci non soggetti a obbligo di omologazione sono quasi esclusivamente radionuclidi con emivite molto brevi (nell'ordine di grandezza dei minuti) che sono realizzati e possono essere utilizzati in centri dotati di ciclotrone e che soddisfano i criteri di «medicamento-formula» ai sensi dell'art. 9 cpv. 2 LATer in combinato disposto con l'art. 37 lett. e OM. I «medicamenti-formula» non sono oggetto della presente guida complementare.

² www.ich.org

³ www.eanm.org

⁴ [LRaP, UFSP Radiazioni, radioattività & suono](#),

Art. 10 Presupposti per l'omologazione

Art. 13 Medicamenti e procedure omologati all'estero⁵

Art. 14 Procedura di omologazione semplificata

- OOMed

Art. 3 Documentazione per gli esami analitici, chimici e farmaceutici

Art. 12 ss. Dati e testi apposti su contenitori e confezioni

- OOSM

Art. 4 ss. Riconoscimento dello status di medicamento importante per malattie rare

Art. 12 ss. Omologazione semplificata di medicinali con principi attivi noti

Art. 24 ss. Omologazione semplificata di medicinali importanti per malattie rare

Art. 27a Omologazione semplificata di radiofarmaci e antidoti di impiego medico ben noto

Radioprotezione

- L RaP

Art. 15 Applicazioni mediche di radiazioni

Art. 28 ss. Obbligo della licenza

- O RaP

Art. 46 Immissione in commercio e applicazione (di radiofarmaci)

Art. 47 Preparazione e controllo di qualità (di radiofarmaci)⁶

Art. 48 Commissione tecnica per i radiofarmaci

Allegato 1 Definizione dei termini tecnici

Allegato 8 Designazione delle aree controllate e sorvegliate

- MMRa

Art. 50 ss. Protezione dei pazienti

5 Principio di valutazione e requisiti generali

5.1 Principio di valutazione

Il richiedente deve avere residenza o sede legale in Svizzera e disporre delle autorizzazioni di esercizio necessarie di Swissmedic (cfr. art. 10 LATer) e dell'UFSP (cfr. art. 28 L RaP).

I radiofarmaci possono essere immessi in circolazione o utilizzati su persone solo una volta omologati da Swissmedic con l'approvazione dell'UFSP (cfr. art. 9 cpv. 1 LATer e art. 46 L RaP, le eccezioni sono menzionate nel cap. 2). A tal fine è necessario presentare una domanda di omologazione, corredata dalla documentazione corrispondente, presso Swissmedic.

La documentazione per l'omologazione sarà periziata da Swissmedic, dalla CTRF e, nel caso dei radioterapici, anche da membri dell'HMEC. Sia per i radiodiagnostici, sia per i radioterapici, la decisione di omologazione definitiva è adottata da Swissmedic (con l'approvazione dell'UFSP). La CTRF è disponibile come organo consultivo e l'HMEC può fornire raccomandazioni.

Per tutte le domande di omologazione e modifica di radiofarmaci, le mansioni di coordinamento, pianificazione e corrispondenza competono alla divisione Regulatory Assessment (RA) di Swissmedic, che redige il rapporto di valutazione regolamentare.

La valutazione delle domande di omologazione, estensione dell'omologazione e modifica (modifiche maggiori di tipo II) di **radiodiagnostici** è generalmente di competenza dei membri della CTRF, che redigono anche gli assessment report (AR). Gli assessor di Swissmedic (QA, NCA e CA) verificano la plausibilità del risultato della perizia della CTRF e valutano le domande dal punto di vista regolamentare.

Se chiamata a valutare le domande di omologazione e modifica di **radioterapici**, la CTRF concentra la propria valutazione sulle caratteristiche del radionuclide, in particolare sugli aspetti relativi alla radioprotezione, alla dosimetria e alla documentazione della qualità del medicamento e offre consulenza a Swissmedic nel processo decisionale. Gli assessor di Swissmedic redigono gli AR di queste domande. L'AR Radioprotezione è integrato da membri della CTRF. L'HMEC formula le sue stime a proposito dell'efficacia, della sicurezza e del rapporto rischi/benefici del radioterapico sotto forma di raccomandazione.

⁵ Cfr. anche la guida complementare *Omologazione di medicinali per uso umano ai sensi dell'art. 13 LATer HMV4*

⁶ Cfr. [EANM Guidelines on Good Radiopharmacy Practice \(cGRPP\) in the Preparation on Radiopharmaceuticals](#)

5.2 Radiofarmaci innovativi (radionuclidi diagnostici e terapeutici)

I medicinali contenenti nuove sostanze radiodiagnostiche o radioterapeutiche (ad es. nuovi isotopi radioattivi, nuovi peptidi sintetici, nuove combinazioni di leganti e nuclidi) e i radiofarmaci biotecnologici sono considerati medicinali con nuova sostanza attiva (NAS). Per questi medicinali è richiesta una documentazione completa: in formato CTD (cfr. a tale proposito l'all. 9.3 *Documentazione per l'omologazione di radiofarmaci con nuova sostanza attiva (NAS)*).

Nel caso dei radiofarmaci innovativi, Swissmedic raccomanda il ricorso a uno Scientific Advice e l'esecuzione di un Pre-submission Meeting prima della presentazione della domanda. Questa consulenza, tuttavia, non pregiudica la valutazione della documentazione o la decisione di omologazione definitiva, che può essere presa soltanto sulla base dei dati disponibili (risultati degli studi).

Se supportate da un'analisi fondata dei rischi da parte del richiedente e concordate con Swissmedic, sono possibili semplificazioni per i **radiodiagnostici** innovativi che, al dosaggio somministrato, non dovrebbero sviluppare reazioni farmacodinamiche sistemiche a causa della loro ridotta quantità.

Generalmente, si tratta di utilizzi a tantum di isotopi a vita breve.

Per i **radioterapici** è generalmente necessario dimostrare l'efficacia e la sicurezza nelle indicazioni proposte sulla base di studi clinici comparativi randomizzati.

Per determinate categorie di medicinali (ad es. medicinali orfani) è possibile ridurre la quantità di dati richiesta, a condizione che, così facendo, sia possibile dimostrare un rapporto rischi/benefici favorevole per l'utilizzo richiesto.

5.3 Radionuclidi diagnostici

La quantità di molecole trasportatrici radiomarcate nella somministrazione di RD è molto bassa e generalmente non ci si aspetta un effetto farmacodinamico. Dal momento che, generalmente, i radiodiagnostici non vengono somministrati a più riprese, la tossicità e le dosi di radiazioni sono ridotte e non ci si attende, generalmente, effetti negativi a lungo termine. Tuttavia, occorre considerare effetti indesiderati quali le reazioni di ipersensibilità, che possono presentarsi anche a basse concentrazioni.

In generale, sono sufficienti una documentazione della qualità e dati sulla biodistribuzione e il potenziale di ipersensibilità/sensibilizzazione (sicurezza), nonché i risultati delle tecniche di imaging (criterio di efficacia diagnostica). Se un radiodiagnostico deve servire a porre una diagnosi in modo indiretto, è necessario determinare la sensibilità e la specificità del metodo e la valenza diagnostica rispetto alle procedure standard affermate. Rientrano in questa fase anche le valutazioni statistiche sull'efficienza diagnostica (ad es. per quanto riguarda il sostegno a decisioni mediche attraverso uno staging corretto, ecc.).

Per i medicinali con nuclidi contenenti molecole carrier⁷ è necessario valutare la tossicità acuta potenziale dell'elemento mediante adeguati dati tossicologici e/o clinici.

5.4 Omologazione semplificata di radiofarmaci

Con semplificazioni si intendono agevolazioni dell'obbligo di documentazione relativo ai dati degli esami farmacologici, tossicologici e clinici (è sempre richiesta una documentazione completa della qualità).

La riduzione dei requisiti relativi alla quantità di dati preclinici e clinici vale per i radiofarmaci descritti nei capitoli da 5.4.1 a 5.4.4 (RD e RT) ed è esemplificata nella tabella riportata di seguito. In caso di dubbi può essere necessaria la richiesta di ulteriori dati a posteriori.

⁷ Il carrier corrisponde a un residuo del nuclide «freddo» dell'elemento in questione.

Omologazione semplificata	Tipo	Requisiti della documentazione	
		preclinica	clinica
WEU (5.4.1)	RD	Dati della letteratura	Immagini della popolazione di interesse
	RT	Dati della letteratura	Dati della letteratura, dosimetria
Omologati all'estero (5.4.2)	RD	Dati preclinici della documentazione per l'omologazione estera	Dati clinici della documentazione per l'omologazione estera Immagini della popolazione di interesse
	RT	Dati preclinici della documentazione per l'omologazione estera	Dati clinici della documentazione per l'omologazione estera Immagini in un collettivo di pazienti rappresentativo
BWS (5.4.3)	RD	Dati della letteratura e/o, rispettivamente, biodistribuzione, se la qualità del RD non è comparabile	Risultati delle procedure di diagnostica per immagini
	RT	Dati della letteratura e/o, rispettivamente, biodistribuzione, se la qualità del RT non è comparabile	Studi clinici sull'equivalenza terapeutica rispetto al medicamento di riferimento Rapporti di farmacovigilanza nel caso in cui il numero di pazienti sia limitato
ODS (5.4.4)	RD	Nessuna semplificazione ⁸	Immagini della popolazione di interesse Si tiene conto della limitatezza dell'insieme dei dati dovuto alla rarità della patologia
	RT	Nessuna semplificazione ⁸	Studi di fase I-III Si tiene conto della limitatezza dell'insieme dei dati dovuto alla rarità della patologia

Tabella 1: Dati preclinici e clinici richiesti in occasione dell'omologazione semplificata corrispondente.

5.4.1 Radiofarmaci con principi attivi utilizzati da almeno 10 anni (well established use, WEU)

Ai sensi dell'art. 27a cpv. 1 OOSM, i radiofarmaci contenenti un principio attivo che non è (stato) contenuto in nessun altro medicamento omologato da Swissmedic possono essere omologati con procedura semplificata a condizione che il principio attivo in questione sia utilizzato da almeno 10 anni in Svizzera e/o all'estero per l'indicazione e il tipo di applicazione richiesti e che la sua sicurezza ed efficacia siano generalmente riconosciute sulla base delle esperienze d'uso raccolte (art. 27a cpv. 1 lett. a OOSM) e che il medicamento sia (stato) omologato per l'indicazione e il tipo di applicazione richiesti in un paese con un controllo dei medicinali equivalente o sia stato autorizzato dall'autorità competente straniera o da Swissmedic per il trattamento di determinati pazienti (art. 27a cpv. 1 lett. b OOSM). Una lista di questi principi attivi è redatta e pubblicata da Swissmedic in collaborazione con la CTRF (cfr. a tale proposito l'all. 9.2 *Principi attivi «well established use» per radiofarmaci*).

I **radionuclidi diagnostici** con principi attivi affermati elencati nell'allegato 9.2 *Principi attivi «well established use» per radiofarmaci* possono essere omologati con procedura semplificata per le indicazioni citate. Queste semplificazioni consistono in una riduzione dei dati necessari della letteratura per la preclinica e delle immagini della popolazione di interesse con il medicamento proposto per la clinica.

I **radionuclidi terapeutici** contenenti principi attivi non ancora omologati in Svizzera possono essere considerati medicinali con principi attivi «well established use» – e dunque omologati con procedura semplificata – solo in casi eccezionali (ad es. ³²P-fosfato di sodio nel trattamento della policitemia vera). In questo caso si raccomanda di richiedere uno Scientific Advice da parte di Swissmedic prima di presentare la domanda. Per il resto valgono i requisiti di cui al capitolo 5.2 *Radiofarmaci innovativi (radionuclidi diagnostici e terapeutici)*.

⁸ Generalmente l'ODS non influisce sullo sviluppo preclinico.

5.4.2 Radiofarmaci omologati all'estero

Per i radiofarmaci già omologati all'estero valgono le prescrizioni della guida complementare *Omologazione di medicinali per uso umano ai sensi dell'art. 13 LATer HMV4* insieme agli articoli di legge corrispondenti.

In ragione delle disposizioni in materia di radioprotezione e dell'obbligo di consultazione della CTRF, i radiofarmaci sono sempre soggetti a una valutazione propria da parte di Swissmedic. Ciò può significare anche che Swissmedic può richiedere dati non necessari all'estero (ad es. risultati delle procedure di diagnostica per immagini o studi clinici con il medicamento proprio).

5.4.3 Radiofarmaci con principi attivi noti (BWS con/senza innovazione)

Un'omologazione semplificata può essere possibile anche se in Svizzera è già stato omologato un medicamento comparabile e la relativa protezione dei documenti è scaduta o il relativo titolare dell'omologazione acconsente espressamente a che si faccia riferimento alla propria documentazione per l'omologazione (art. 12 LATer). In questo caso è possibile omologare un medicamento sostanzialmente uguale a quello già omologato presentando una domanda con documentazione ridotta (art. 14 cpv. 1 lett. a LATer e art. 12 ss. OOSM). Per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza del medicamento, Swissmedic si appoggia indirettamente alla documentazione e alla valutazione del medicamento di riferimento. Affinché sia possibile instaurare un parallelo tra il medicamento di riferimento e quello con principio attivo noto (BWS), il secondo notificante deve presentare studi clinici di confronto corrispondenti (bridging). Nel caso particolare dei radiofarmaci va rimarcato che differenze minime in termini di qualità (ad es. impurezze degli isotopi), sintesi o marcatura possono già avere effetti clinici ad ampio raggio. In particolare, è difficile dimostrare la bioequivalenza di molecole composte (radionuclide-molecola trasportatrice). Pertanto, per i radiofarmaci con principi attivi noti è sempre necessario presentare, oltre a una documentazione di qualità completa, almeno i seguenti dati aggiuntivi:

Radionuclidi diagnostici: dati della letteratura e/o, rispettivamente, biodistribuzione (FC), se la qualità non è comparabile, nonché i risultati delle procedure di diagnostica per immagini (inclusi i dati sulla distribuzione sistemica, dosimetria).

Radionuclidi terapeutici: biodistribuzione e studi clinici sull'equivalenza terapeutica rispetto al medicamento di riferimento.

Eventuali variazioni rispetto al medicamento di riferimento devono essere documentate approfonditamente in relazione ai loro effetti sulla qualità, l'efficacia e la sicurezza del medicamento.

5.4.4 Radiofarmaci con Orphan Drug Status (status di medicamento orfano, ODS)

Nella valutazione dei dati clinici, la rarità della formulazione della diagnosi o, rispettivamente, della patologia sarà opportunamente considerata. Ciò include, in particolare, la considerazione della limitatezza dell'insieme dei dati e la maggiore difficoltà nello svolgimento degli studi. Pertanto, nel caso dei medicinali orfani Swissmedic accetta anche, in casi motivati, risultati pubblicati in aggiunta ai rapporti di studio completi sul medicamento proposto.

Generalmente l'ODS non influisce sul programma di studio preclinico, che si svolge analogamente a quanto avviene per un medicamento innovativo (cfr. capitolo 5.2).

5.5 Radioprotezione

La documentazione per l'omologazione deve attestare la sicurezza per i pazienti e per terzi, come anche la sostenibilità ambientale. Nell'informazione professionale devono essere riportate le misure precauzionali corrispondenti e i dati dosimetrici. Gli aspetti di radioprotezione sono periziati dalla CTRF e controllati dall'UFSP.

5.6 Protezione dei documenti

L'attribuzione della protezione dei documenti per radiofarmaci è soggetta alle stesse disposizioni valide per i medicinali non radiofarmaceutici. Tali disposizioni sono disciplinate dalla guida complementare *Protezione dei documenti HMV4*.

5.7 Informazione sul medicamento

I radiofarmaci sono utilizzati esclusivamente da specialisti all'interno di istituti provvisti delle autorizzazioni corrispondenti e sono corredati di un'informazione professionale, ma non di un'informazione destinata ai pazienti. Ai sensi dell'art. 14 cpv. 2 OOMed, alle confezioni viene allegata un'informazione professionale sul medicamento.

I requisiti di tale informazione professionale si ispirano alla guida complementare *Informazioni sul medicamento per medicinali per uso umano HMV4*. Le particolarità sui radiofarmaci sono definite nel rispettivo all. 4 *Requisiti particolari per l'informazione professionale per radiofarmaci*. Inoltre è necessario tenere conto delle direttive delle organizzazioni mantello (ad es. EANM⁹).

Nella descrizione di un eventuale utilizzo in pediatria è necessario prestare particolare attenzione alla rilevanza e alla prevalenza delle indicazioni proposte per questa popolazione. I dati sull'esposizione devono corrispondere alle pubblicazioni attuali dell'ICRP¹⁰. Per l'utilizzo e il dosaggio è necessario tenere conto delle pubblicazioni dell'EANM.

5.8 Farmacovigilanza

Dal momento che la prassi menzionata a proposito dell'omologazione semplificata poggia su una valutazione generale del rischio e che spesso non è presente una documentazione preclinica e clinica approfondita, la farmacovigilanza assume un'importanza particolare. Ne consegue che, all'omologazione, Swissmedic può ordinare disposizioni particolari in riferimento alla farmacovigilanza.

6 Scadenze

I termini sono retti dalla guida complementare *Termini per le domande di omologazione HMV4*.

7 Emolumenti

Gli emolumenti vengono calcolati ai sensi dell'*Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici sui suoi emolumenti (OEm-Swissmedic)* in base agli oneri effettivi. In ragione dell'importanza dei radiodiagnostici, in occasione di domande di omologazione o di modifica è possibile procedere, caso per caso, a riduzioni degli emolumenti ai sensi dell'art. 12 OEm-Swissmedic.

8 Requisiti della documentazione da produrre

8.1 Informazioni generali

Indipendentemente dal fatto che l'omologazione sia richiesta nel quadro di una procedura ordinaria o semplificata, si richiede sempre una documentazione completa della qualità, sia per i radiodiagnostici, sia per i radioterapici. La documentazione dell'identità e della purezza dei radionuclidi, la purezza radiochimica e chimica, la stabilità, la sterilità e l'apirogenicità (per le sostanze iniettabili) sono aspetti qualitativi fondamentali per tutti i radiofarmaci.

In casi motivati, Swissmedic può prevedere semplificazioni della documentazione sugli **esami farmacologici, tossicologici e clinici** (omologazione semplificata ai sensi dell'art. 14 LATer, cfr. capitolo 5.4).

8.2 Documenti amministrativi (modulo 1 CTD / Part I NTA)

I requisiti formali del modulo 1 si basano sulle disposizioni corrispondenti per medicinali non radiofarmaceutici (cfr. la guida complementare *Requisiti formali HMV4* in combinato disposto con la lista *Elenco Documentazione da produrre HMV4*). Le particolarità sui radiofarmaci sono descritte

⁹ www.eanm.org

¹⁰ www.icrp.org

nell'allegato 9.3 *Documentazione per l'omologazione di radiofarmaci con nuova sostanza attiva (NAS)* della presente guida complementare e nel capitolo 3.22.1 *Radiofarmaci* della guida complementare *Requisiti formali HMV4*.

8.3 Panoramiche e sintesi (modulo 2 CTD / Part II NTA)

Preclinica: Ai sensi dell'ICH M4S(R2)¹¹, per i radiofarmaci è necessario che un esperto rediga un *Nonclinical Overview* (modulo 2.4) con una valutazione critica dei dati disponibili. Nei *Nonclinical Written / Tabulated Summaries* (modulo 2.6) corrispondenti deve essere presentata una sintesi delle verifiche sperimentali.

Clinica: È necessario redigere una sintesi valutativa sotto forma di *Clinical Overview* (modulo 2.5), che deve basarsi sui rapporti di studio e la pubblicazione del modulo 5 del CTD. I dati sull'efficacia e la sicurezza del preparato e il rapporto rischi/benefici devono essere valutati criticamente e discussi in rapporto a dispositivi diagnostici e terapeutici alternativi (gold standard / terapia standard). Gli studi principali devono essere rappresentati in forma tabellare nel *Clinical Overview*.

8.4 Qualità (modulo 3 CTD / Part II NTA)

8.4.1 Direttive

Per la raccolta della documentazione per l'omologazione a proposito della qualità valgono, oltre ai documenti normativi generalmente validi (cfr. guida complementare *Omologazione di medicinali per uso umano con nuovo principio attivo HMV4* e guida complementare *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HMV4*), le seguenti direttive specifiche per i radiofarmaci:

EMA:

- Quality: vedi su [Quality: specific types of products, Radiopharmaceuticals](#) e [Radiopharmaceuticals Based on Monoclonal Antibodies](#)

Farmacopea europea (Ph. Eur.):

- Methods: 01/2014:20266; 2.2.66; Detection and Measurement of Radioactivity
- General text: 01/2008:50700; 5.7 Table of physical characteristics of Radionuclides

8.4.2 Principi attivi

È necessario fornire informazioni sull'intero processo di fabbricazione (per nuclidi: dal bersaglio o dal nuclide di partenza fino al principio attivo) ed eventualmente includere anche i DMF.

8.4.3 Composizione del medicamento

Radiofarmaci pronti all'uso:

È necessario inserire informazioni sull'attività, l'attività specifica, i carrier¹², gli eccipienti con indicazione della funzione, le specificazioni di purezza, il pH, ecc.

Kit:

Sono necessarie anche informazioni precise sul principio attivo e su tutti gli eccipienti con le relative funzioni, in particolare in relazione alla marcatura.

Generatori:

Ci si attende una descrizione del generatore con figure, attività, specificazioni di purezza, ecc.

Precursori:

Devono essere incluse informazioni sull'attività e le specificazioni di purezza.

8.4.4 Specificazioni

È necessario indicare se si tratti di specificazioni della Ph. Eur. o interne all'azienda; queste ultime devono essere motivate. Le specificazioni rilevanti per l'utilizzatore (purezza del radionuclide, purezza radiochimica, attività specifica, pH, ecc.) devono essere menzionate nell'informazione professionale.

¹¹ www.ich.org

¹² Corrisponde a un residuo del nuclide «freddo» dell'elemento in questione.

8.4.5 Utilizzo, prescrizioni per la marcatura e controllo di qualità

Kit:

Le specificazioni del nuclide, dell'eluato del generatore ossia, nello specifico, del precursore necessari alla marcatura devono essere validate e menzionate nell'informazione professionale; se disponibile, è necessario rimandare alla monografia della farmacopea.

La procedura di marcatura completamente convalidata (materiale e metodi) deve essere descritta dettagliatamente nell'informazione professionale.

Il controllo di qualità del kit marcato in loco prima della somministrazione ai pazienti deve essere validato e descritto nel dettaglio nell'informazione professionale.

La resa di marcatura ossia, nello specifico, la purezza radiochimica minima devono rispondere ai requisiti della farmacopea. Per i kit non descritti in nessuna farmacopea è necessario motivare le specificazioni proposte nella prospettiva dell'efficacia e della sicurezza.

Generatori:

I generatori devono rispondere alla monografia della Ph. Eur. (se presente); in caso contrario è necessario dimostrare che l'eluato è adatto alla marcatura dei kit omologati ossia, nello specifico, all'applicazione diretta.

È necessario presentare rapporti di marcatura corrispondenti.

Il programma di eluizione (con la frequenza di eluizione) per l'ottenimento di eluati con un'attività e una purezza adeguate deve essere esaminato e descritto nel dettaglio nell'informazione professionale.

Precursori:

È necessario dimostrare che i precursori sono adeguati alla marcatura dei kit omologati. È necessario presentare rapporti di marcatura corrispondenti.

8.4.6 Purezza radionuclidica, purezza radiochimica, purezza chimica

Questi criteri determinano l'esposizione dei pazienti e devono essere specificati. Devono soddisfare i requisiti della farmacopea oppure – in assenza di una monografia – è necessario che i metodi di verifica propri dell'azienda siano validati completamente e che le specificazioni siano motivate.

Lo spettro delle impurezze influisce sulla sicurezza ed è necessario tenere conto dell'effetto di tutte le impurezze critiche (in particolare quelle di lunga durata). Inoltre, le impurezze metalliche possono pregiudicare la marcatura dei **kit**. I nuclidi prodotti per fissione e quelli non prodotti per fissione hanno profili di impurezza diversi.

Nel quadro della validazione, la purezza chimica dettagliata deve essere esaminata in modo completo.

Per i medicinali non contenuti nella farmacopea è necessario esaminare, validare, specificare e motivare la purezza radionuclidica.

Inoltre, per quanto riguarda i **generatori**:

nell'informazione professionale è necessario descrivere i controlli di qualità che deve svolgere l'utilizzatore.

Rilascio di nuclidi padri:

Per i generatori non descritti nella Ph. Eur. è necessario specificare questo parametro e motivare la specificazione sulla base di dati tossicologici e dosimetrici. Il processo di fabbricazione deve essere accuratamente validato per garantire la riproducibilità della qualità e della sicurezza.

Presenza di materiale della colonna nell'eluato:

Questo parametro deve essere specificato; le specificazioni devono essere motivate.

8.4.7 Virologia (prioni inclusi), contenuto di DNA

Questi dati sono imprescindibili per i radiofarmaci biotecnologici o per i radiofarmaci prodotti a partire da sangue umano.

8.4.8 Contenitori, siringhe, accessori

Kit, generatori e precursori:

Qui è necessario documentare in modo particolare le possibili interferenze con la marcatura. Ciò vale in particolare nel caso in cui determinati materiali (ad es. plastica, metallo) interferiscano con la marcatura o possano assorbire il principio attivo.

8.4.9 Stabilità

Radiofarmaci, generatori e precursori pronti all'uso:

Occorre dedicare un'attenzione particolare alla radiolisi. Inoltre è necessario esaminare lo schema di degradazione tramite radiolisi.

Kit:

La resa di marcatura deve essere verificata a intervalli regolari durante il periodo di conservazione.

8.4.10 Medicamenti in fase di sperimentazione clinica

Se nella sperimentazione clinica è stata esaminata una formulazione diversa dal medicamento notificato per l'omologazione, è necessario indicare tutte le caratteristiche del medicamento di prova e attestare e discutere criticamente l'applicabilità dei dati al medicamento notificato sulla scorta di studi di bridging.

8.5 Preclinica (modulo 4 CTD / Part III NTA)

8.5.1 Direttive

Per la raccolta della documentazione per l'omologazione a proposito della preclinica valgono, oltre ai documenti normativi generalmente validi (cfr. guida complementare *Omologazione di medicinali per uso umano con nuovo principio attivo HMV4* e guida complementare *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HMV4*), le seguenti direttive specifiche per i radiofarmaci:

EMA:

- *Radiopharmaceuticals*, vedi su www.ema.europa.eu

FDA:

- [*Guidance for Industry, Nonclinical Evaluation of Late Radiation Toxicity of Therapeutic Radiopharmaceuticals*](#)

8.5.2 Dati sulla tossicologia e la farmacologia

Le caratteristiche tossicologiche, farmacocinetiche (e, laddove rilevante, farmacodinamiche) del radionuclide, della molecola trasportatrice e del composto marcato devono essere documentate separatamente, in quanto in questo ambito si tratta di tre entità diverse (in particolare per quanto riguarda la farmacocinetica e la specificità). Particolarmente importanti sono l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione (ADME).

Per i colloidali la biodistribuzione deve essere oggetto di una verifica a parte, in quanto influisce direttamente sulla sicurezza (e anche sull'efficacia nell'organo target) (ad es. nel quadro di una sinoviortesi).

È necessario fornire immagini di buona qualità degli scintigrammi, delle scansioni e dell'istologia (ad es. CD/DVD).

8.6 Clinica (modulo 5 CTD / Part IV NTA)

8.6.1 Direttive

Per la raccolta della documentazione per l'omologazione a proposito della clinica valgono, oltre ai documenti normativi generalmente validi (cfr. guida complementare *Omologazione di medicinali per uso umano con nuovo principio attivo HMV4* e guida complementare *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HMV4*), le seguenti direttive specifiche per i radiofarmaci:

EMA:

- *Radiopharmaceuticals*, vedi su www.ema.europa.eu
- *Points to Consider on the Evaluation of Diagnostic Agents*, vedi su www.ema.europa.eu

- *Guideline on Clinical Evaluation of Diagnostic Agents*, vedi su www.ema.europa.eu

FDA:

- *Guidance for Industry: Developing Medical Imaging Drug and Biological Products*, Parts 1 – 3, vedi su www.fda.gov (Part 1), www.fda.gov (Part 2) e www.fda.gov (Part 3)

8.6.2 Scelta e disegno degli studi

Il richiedente deve motivare la scelta e il disegno degli studi.

8.6.3 Radionuclidi diagnostici

Diagnostica per immagini / imaging:

Immagini di elevata qualità (scansioni/scintigrammi) dell'utilizzo del medicamento notificato / del metodo di confronto (ad es. CD/DVD). I metodi e la strumentazione utilizzati ai fini della diagnostica per immagini e i dati anonimizzati dei pazienti devono essere descritti nel dettaglio e valutati statisticamente. È necessaria una valutazione critica, principalmente rispetto al gold standard, con un'attenzione particolare per l'assertività, sensibilità e specialità e che comprenda anche una discussione dei risultati della sperimentazione.

Diagnosi specifica di una patologia:

Sensibilità e specificità nei confronti di un altro metodo di riferimento riconosciuto e valenza diagnostica (se possibile insieme al gold standard, se disponibile).

Esami funzionali, fisiologici, biochimici

Indicazione dei valori normali, variabilità e interpretazione.

8.6.4 Radionuclidi terapeutici

Diagnostica per immagini / imaging:

Prima della terapia sono generalmente necessarie procedure di imaging per controllare l'indicazione, la distribuzione e la dosimetria. Le modalità di questi esami di diagnostica per immagini devono essere validate e descritte nel dettaglio nell'informazione professionale. È necessario fornire gli scintigrammi / le scansioni corrispondenti. È necessaria una valutazione critica, principalmente rispetto al gold standard, con un'attenzione particolare alla correttezza, la precisione, la valenza, la sensibilità e la specificità.

Efficacia terapeutica:

L'efficacia deve essere attestata sulla base di studi randomizzati con un impianto dello studio in aperto con valutazione di parametri oggettivi da parte di revisori in cieco (Independent Review Committee). Il numero di pazienti inclusi nello studio dovrebbe consentire di raggiungere una potenza statistica sufficiente a dimostrare l'esistenza di una differenza significativa tra i gruppi di trattamento mediante la prova dell'equivalenza statistica. Negli studi di equivalenza o, rispettivamente, negli studi di «Non-Inferiority» è necessario formulare ipotesi statistiche modificate di conseguenza.

Relazione statistica:

È essenziale una valutazione statistica dei risultati degli studi.

Modalità terapeutiche:

È necessario definire se il trattamento debba avvenire in regime ambulatoriale o ospedaliero; ciò deve avvenire in considerazione dell'attività somministrata, delle caratteristiche del medicamento e delle disposizioni di legge (anche in riferimento agli escreti). Nell'informazione professionale devono essere incluse indicazioni precise per il medico di medicina nucleare nella prospettiva dell'informazione ai pazienti e in considerazione delle modalità da seguire dopo il decesso del paziente (rubrica *Altre avvertenze*).

8.6.5 Esperienza PMS in caso di omologazione precedente all'estero

Rapporti PSUR/PBRER comprensivi di dati su tutte le misure rilevanti adottate dalle autorità all'estero.

8.6.6 Esposizione alle radiazioni

È necessario aggiungere dati dosimetrici dettagliati tratti dalle opere di riferimento (ad es. ICRP¹³) e dagli studi clinici, anche in considerazione delle impurezze degli isotopi.

8.6.7 Immunogenicità

Per i medicinali biotecnologici (ad es. anticorpi, proteine, peptidi) e gli emoderivati usati come trasportatori, inoltre, è necessario esaminare l'immunogenicità.

¹³ www.icrp.org

9 Allegato

9.1 Aspetti particolari di determinati gruppi di prodotti

9.1.1 Radiofarmaci pronti all'uso

Gruppo	Esempi	Difficoltà	Commento e requisiti specifici
Medicamenti terapeutici pronti all'uso	Capsule di iodio	Esposizione alle radiazioni	Dosimetria, applicatore per le forme orali
Sospensioni colloidali per la sinoviortesi	Itrio-citrato	Dimensioni delle particelle / farmacocinetica (diffusione a partire dall'articolazione)	La sicurezza del medicamento deve essere documentata sulla scorta di dati analitici sulla distribuzione delle dimensioni delle particelle e di dati farmacocinetici (sulla distribuzione), sterilità
Medicamenti diagnostici pronti all'uso	¹²³ I	Purezza radionuclidica	Attività specifica, applicatore per le forme orali

9.1.2 Kit di marcatura, kit

I kit di marcatura (kit) sono considerati radiofarmaci pronti all'uso. I kit in sé non sono radioattivi e vengono utilizzati per la combinazione con i radionuclidi (principalmente eluati di generatori). Con fabbricazione ai sensi della legislazione sugli agenti terapeutici si intendono tutte le fasi di fabbricazione a partire dai principi attivi fino all'autorizzazione dei kit per la distribuzione nel quadro dell'omologazione. La radiomarcatura dei kit da parte dell'utilizzatore, così come il successivo controllo di qualità (determinazione della purezza radiochimica) non sono considerati come fasi della fabbricazione, bensì come fasi preparatorie, indipendentemente dalla complessità dei processi utilizzati. Queste fasi preparatorie e di controllo devono essere svolte da personale qualificato seguendo i processi descritti nell'informazione professionale e ai sensi della direttiva cGRPP sui radiofarmaci¹⁴ (in caso contrario si tratta di un utilizzo off-label che ricade integralmente sotto la responsabilità dell'utilizzatore). L'utilizzo del kit è descritto nell'informazione professionale. L'informazione professionale è periziata da Swissmedic e dalla CTRF sulla base della documentazione di qualità consegnata. È necessario rispettare le disposizioni speciali per i radiofarmaci con potenziale di rischio elevato.

Gruppo	Esempi	Difficoltà	Commento e requisiti specifici
Kit, terapeutici	Zevalin (Ibritumomab tiuxetan)	Qualità della marcatura Parte di nuclide libero <i>Pre-Imaging</i> necessario	Preclinica, clinica: l'entità dipende dalla molecola trasportatrice Validazione dettagliata del processo di marcatura
Medicamenti biotecnologici	Zevalin (Ibritumomab tiuxetan)	Sicurezza in termini di DNA, virus, prioni, immunogenicità, attività immunologica di anticorpi/proteine/peptidi	È necessaria una documentazione ordinaria completa ai sensi dello standard NAS
Kit Tc, diagnostici	Tutti i kit marcati con ^{99m} Tc	Stato di ossidazione e struttura del complesso Purezza radiochimica Procedura e resa di marcatura	Validazione del processo di marcatura Contenuto di stagno È necessario indicare e validare la stabilità del kit marcato e le condizioni di conservazione corrispondenti, che devono essere riportate nell'informazione professionale
Kit Tc sotto forma di particelle, diagnostici	Nanocoll, MAA	Dimensioni delle particelle, distribuzione delle particelle e numero di particelle per ciascun utilizzo (prelievo delle aliquote) e conseguenze sulla biodistribuzione	Istruzioni per l'uso e validazione del processo di fabbricazione e marcatura È necessario presentare i metodi di analisi e i risultati di più partite

¹⁴ [European Association of Nuclear Medicine - Guidelines](#)

(prosecuzione della tabella)

Gruppo	Esempi	Difficoltà	Commento e requisiti specifici
Kit fosfati, diagnostici	HDP, MDP	Instabilità, ossidazione, formazione di colloidali	Atmosfera protettiva Contenuto di stagno Validazione del processo di marcatura
Kit Tc «difficili»¹⁵, diagnostici	MAG3, HMPAO	Marcatura (troppo pertecnetato, formazione di un sottoprodotto) Instabilità del medicamento marcato	Particolare documentazione di marcatura e della purezza radiochimica e caratterizzazione del complesso La purezza radiochimica deve essere verificata in conformità con il cGRPP per ogni marcatura ¹⁶
Peptidi marcati	DOTATOC, DOTATATE	Fabbricazione Farmacologia	Qualità dettagliata Preclinica, studi di affinità, imaging

Un'attenzione particolare va data alle impurezze che possono interferire con la marcatura (ad es. nei kit con indio)

9.1.3 Generatori

I generatori sono sistemi con cui un nuclide figlio a emivita breve viene separato a più riprese da un nuclide padre a emivita lunga e successivamente utilizzato a fini diagnostici o terapeutici. I generatori sono riempiti con il medicamento progenitore dal produttore. La separazione del radionuclide figlio, che viene prodotto continuamente a partire dal nuclide padre, avviene nel luogo di utilizzo del medicamento. L'esponente più noto di questa categoria è il generatore ⁹⁹Mo-^{99m}Tc. Da qualche tempo è possibile acquistare anche generatori per indagini PET (ad es. ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga, ⁸²Sr/⁸²Rb). Il sistema di eluizione di un generatore consiste generalmente in una colonna in vetro con una specifica sostanza adsorbente su cui è fissato il nuclide padre. La sostanza figlia così prodotta assume nuove caratteristiche di adsorbimento e può essere eluita dalla colonna mediante l'uso di un solvente adeguato. Nel controllo di qualità dell'eluato è necessario assicurarsi che il nuclide padre non sia stato anch'esso eluito (controllo della contaminazione) e che l'eluato non contenga materiale della colonna. In particolare, per i generatori, nella documentazione per l'omologazione è necessario fornire informazioni sui seguenti punti:

- descrizione e struttura del generatore, schermatura inclusa
- modalità e sicurezza di utilizzo
- contaminazione del nuclide padre, purezza radionuclidica
- validazione dell'utilizzo con programma di eluizione
- controllo di qualità da parte dell'utilizzatore

Per la verifica della sicurezza operativa dei generatori si rimanda all'allegato 9.3 *Documentazione per l'omologazione di radiofarmaci con nuova sostanza attiva (NAS)*.

9.1.4 Medicamenti PET

I medicamenti PET (detti anche *tracer*) sono radionuclidi diagnostici e permettono di ottenere immagini funzionali dei processi metabolici. A causa dell'emivita breve di alcuni nuclidi (ad es. ¹⁸F), non è possibile svolgere tutti i test del controllo di qualità prima del rilascio delle partite (approvazione farmaceutica). Pertanto, la validazione del processo di fabbricazione è particolarmente importante.

Gruppo	Esempi	Difficoltà	Commento e requisiti specifici
Medicamenti PET prodotti mediante ciclotrone	¹⁸ F ad es. sotto forma di fluorodeossiglucosio (FDG)	Emivita breve Elevata attività Rilascio parametrico prima della conclusione di tutte le verifiche della qualità	Posto che il medicamento non presenti effetti tossicologici e/o farmacologici rilevanti nel dosaggio consigliato, la documentazione si concentrerà sui seguenti aspetti: <ul style="list-style-type: none"> ▪ qualità: validazione, analisi del rischio ▪ sicurezza: dose di radiazioni ▪ efficacia: qualità delle immagini

¹⁵ «Kit difficili»: kit la cui marcatura prevede più fasi, include fasi critiche (come il riscaldamento) o che presentano una stabilità ridotta dopo la marcatura.

¹⁶ Cfr art. 47 ORaP e [cGRPP](#)

(proseguizione della tabella)

Gruppo	Esempi	Difficoltà	Commento e requisiti specifici
Medicamenti PET prodotti mediante ciclotrone	^{18}F ad es. sotto forma di fluorodeossiglucosio (FDG)	Analisi dei rischi di fabbricazione	Compendio tabellare delle tappe di sintesi con indicazione delle fasi critiche e delle misure di sicurezza tecniche e analitiche (controlli <i>in process</i>). Nella tabella è necessario fornire i riferimenti alla documentazione di validazione rilevante.
		Resa di sintesi	È necessario tenere conto degli effetti tossicologici e farmacologici di eventuali sottoprodotti nei casi di sintesi errata, così come degli esami che permettono di identificare incidenti occorsi durante la sintesi. Ciò è particolarmente importante per i medicinali PET, in quanto i processi di sintesi sono complessi e non tutte le verifiche della partita prodotta possono essere effettuate prima della somministrazione a causa dell'emivita breve del nuclide. La resa della sintesi dipende dal procedimento adottato. Sulla base della validazione del processo di fabbricazione e dei risultati dell'analisi delle partite pilota, è necessario stabilire e motivare i seguenti limiti: <ul style="list-style-type: none"> ▪ resa minima (specificazione) ▪ soglia critica: (al di sopra della specificazione della resa minima), sotto la quale non è possibile procedere al rilascio. La verifica del processo deve essere svolta (nonostante il rispetto delle specificazioni) prima che venga prodotta la partita successiva.
Medicamenti PET a emivita estremamente breve prodotti mediante ciclotrone	^{15}O , ^{13}N , ^{11}C ¹⁷	Questi medicinali con un'emivita dei nuclidi nell'ordine dei minuti sono prodotti sul posto (mediante ciclotrone) e somministrati al paziente prima che sia possibile effettuare un controllo di qualità.	La validazione del processo di fabbricazione e l'analisi del rischio di fabbricazione sono molto importanti.
Medicamenti PET prodotti mediante generatore	Composti marcati con ^{68}Ga o ^{82}Rb	A causa dell'attività non specifica conferita dal nuclide padre (^{68}Ge , ^{82}Sr), la sua contaminazione rappresenta un rischio critico per la sicurezza.	Focus su contaminazione da parte del nuclide padre, programma di eluizione e validazione che garantiscono la robustezza del processo di fabbricazione e la riproducibilità della qualità. Richiedono controlli di qualità regolari da parte dell'utilizzatore, soprattutto per quanto riguarda la purezza radionuclidica.

9.1.5 Medicamenti contenenti carrier

Gruppo	Esempi	Difficoltà	Commento e requisiti specifici
Radionuclidi contenenti carrier	^{186}Re	Tossicità acuta del metallo e del composto marcato Interazione del carrier con la marcatura dei kit	Preclinica estesa, ossia con ricorso a un accertamento della tossicità per il nuclide «freddo» dell'elemento in questione. Accurata validazione del processo di marcatura

¹⁷ Se questi medicinali sono descritti in una monografia della farmacopea e rispondono ai requisiti per «medicamenti-formula» (art. 9 cpv. 2 LATer), non sono soggetti a obbligo di omologazione.

9.1.6 Precursori

I precursori sono stadi radioattivi che precedono i radiofarmaci utilizzati a scopo radiodiagnostico e radioterapeutico, generalmente combinati con kit di marcatura prima dell'utilizzo. Qui sono fondamentali le specificazioni minime per la marcatura dei kit.

Gruppo	Esempi	Difficoltà	Commento e requisiti specifici
Precursori	Cloruro di ittrio, cloruro di indio	Radiotossicità del nuclide libero (ittrio) e dei composti marcati Eventuale attività farmacologica	Documentazione preclinica adeguata
		Purezza chimica	La presenza di impurezze metalliche deve essere documentata.
		Marcatura adeguata dei kit presenti	Dati sulla marcatura dei kit omologati

9.1.7 Medicamenti emoderivati

Gruppo di prodotti	Esempi	Difficoltà	Commento e requisiti specifici
Radiodiagnostici con albumina umana	Seralb-I-125, Nanocoll, Maasol	Sicurezza riguardo a virus e prioni	Documentazione specifica dettagliata, analogamente ai medicamenti emoderivati Plasma Master File necessario

9.2 Principi attivi «well established use» per radiofarmaci

Nel presente allegato sono elencati i principi attivi utilizzati da almeno 10 anni per le indicazioni riportate, la cui sicurezza ed efficacia è generalmente riconosciuta sulla base delle esperienze d'uso accumulate e che pertanto consentono un'omologazione semplificata dei radiofarmaci corrispondenti ai sensi dell'art. 27A cpv. 1 OOSM.

Principio attivo	Indicazioni
¹⁴ C-aminopirina (aminofenazone)	Breath test di funzionalità epatocellulare
⁵⁷ Co-cianocobalamina	Test di Schilling
⁵¹ Cr-cromato	Marcatura di globuli rossi per determinare il tempo di sopravvivenza dei trombociti, determinazione della massa eritrocitaria
⁵¹ Cr-cromo-EDTA	Filtrazione glomerulare
¹⁸ F-DOPA	Diagnosi di tumori neuroendocrini, diagnosi differenziale del morbo di Parkinson attraverso la rappresentazione dell'attività presinaptica delle decarbossilasi
¹⁸ F-fluoromisonidazolo (F-MISO)	Ipossia
¹²³ I-IBZM (iodobenzamide)	Morbo di Parkinson, disturbi motori, disturbi della trasmissione pre o post-sinaptica della dopamina, atrofia multisistemica
¹³¹ I-norcolesterolo	Diagnostica delle recidive nella sindrome di Conn, ricerca di tumori produttori corticosterone, iperaldosteronismo, adenoma corticosurrenale
¹¹¹ In-oxinato	Scintigrafia piastrinica
Acqua marcata con ¹⁵ O	Flusso ematico
³² P-fosfato di sodio	Morbo di Vaquez, policitemia vera, sindrome mieloproliferativa
^{99m} Tc-Hepatec Agent	Scintigrafia epatosplenica, pasto marcato, perdita peritoneale, reflusso
^{99m} Tc-mebrofenina	Scintigrafia del sistema epatobiliare, funzionalità epatica, atresia dei dotti biliari
^{99m} Tc-DMSA (Dimercaptosuccinic acid, IT: acido dimercaptosuccinico)	Prova/esclusione di cicatrizzazione nel parenchima renale, malformazioni renali, localizzazione renale, posizione e forma dei reni
^{99m} Tc-stagno colloidale	Scintigrafia epatosplenica, pasto marcato
⁶⁸ Ga prodotto mediante generatore	Generatore per indagini PET

9.3 Documentazione per l'omologazione di radiofarmaci con nuova sostanza attiva (NAS)

Il presente allegato fornisce una panoramica di tutti i requisiti scientifici di qualità, preclinica e clinica rilevanti per i radiofarmaci. Tali requisiti valgono per i radiofarmaci con nuove sostanze attive (NAS), ma anche per i radiofarmaci innovativi con principi attivi noti (le innovazioni rispetto al medicamento originale devono essere documentate sulla scorta di dati propri) e per i radiofarmaci biotecnologici, laddove applicabili.

Inoltre, di seguito sono riportate informazioni relative alla verifica e alla documentazione della sicurezza operativa dei generatori.

Per i dettagli del contenuto e del formato della documentazione CTD si rimanda alle direttive ICH M4Q, M4S e M4E (www.ich.org). Di seguito sono elencati soltanto i punti da considerare specificatamente per i radiofarmaci.

9.3.1 Documentazione

Documenti amministrativi (modulo 1)

I requisiti formali del modulo 1 si basano sulle disposizioni corrispondenti per medicinali non radiofarmaceutici (cfr. la guida complementare *Requisiti formali HMV4* in combinato disposto con la lista *Elenco Documentazione da produrre HMV4*).

Le particolarità relative ai radiofarmaci sono descritte di seguito (cfr. anche il capitolo 3.22.1 *Radiofarmaci* della guida complementare *Requisiti formali HMV4*).

a) Formulario Dichiarazione di prodotti radiofarmaceutici HMV4

Indicazioni dettagliate delle caratteristiche radiochimiche del medicamento, inclusa l'attività specifica.

b) Formulario Informazioni sul produttore HMV4

Per i medicinali contenenti radionuclidi, nella rubrica «Principi attivi» è necessario indicare tutti i produttori e i luoghi di produzione di tutte le fasi della fabbricazione (dal bersaglio/precursore fino al nuclide contenuto nel preparato).

c) Attestazione GMP

È necessario presentare un'attestazione GMP per ogni produttore del prodotto finito e del principio attivo (attestazione GMP risalente a non oltre tre anni prima).

Panoramiche e sintesi (modulo 2)

a) Sintesi della documentazione analitica, chimica e farmaceutica (modulo 2.3 CTD)

Particolare attenzione va rivolta alle impurezze, alla marcatura dei kit e ai controlli di qualità corrispondenti, alla validazione e all'analisi della sicurezza di fabbricazione, nonché alle relative conseguenze sulla sicurezza e l'efficacia del medicamento.

b) Sintesi della tossicologia e farmacologia (modulo 2.4 *Non-Clinical Overview* e modulo 2.6 *Summary*)

Per i radiofarmaci innovativi è necessario che un esperto rediga un *Nonclinical Overview* (modulo 2.4) che includa una valutazione completa e critica di tutti i dati a disposizione. Nei *Nonclinical Written / Tabulated Summaries* (modulo 2.6) corrispondenti deve essere presentata una sintesi delle verifiche sperimentali.

Per i medicinali omologati con procedura semplificata o con BWS è necessario presentare una discussione scientifica sotto forma di *Nonclinical Overview* basata su dati attuali e rilevanti della letteratura in considerazione della qualità del medicamento, in particolare per quanto riguarda il profilo di impurezza. I *Nonclinical Summaries* vanno redatti solo in relazione a dati sperimentali.

c) Sintesi della clinica (modulo 2.5 *Clinical Overview* e modulo 2.7 *Summary*)

In questo documento devono essere discussi criticamente il rapporto rischi/benefici e il valore diagnostico/terapeutico del preparato. Per i farmaci diagnostici la cosa più importante è la validazione (sensibilità e specificità, tra gli altri) rispetto a un metodo riconosciuto (*gold standard*). I risultati dello studio devono essere valutati statisticamente.

Documentazione di qualità (modulo 3)

In linea di massima, per i radiofarmaci sono illimitatamente validi i requisiti completi della documentazione di qualità chimico-farmaceutica ai sensi dei documenti normativi pertinenti (ICH, EMA, ecc.). Le verifiche chimiche, analitiche e biologiche devono soddisfare i requisiti di GMP.

a) Principi attivi

Denominazione:

INN, designazione conforme alla farmacopea, nome chimico, codice di sviluppo, altri nomi non proprietari, numero CAS.

Struttura:

Formula strutturale, stereochimica, peso molecolare. Per i peptidi: sequenza aminoacidica, struttura da secondaria a quaternaria.

Caratteristiche fisico-chimiche:

In più, per i medicinali biotech: attività biologica e caratterizzazione.

Fabbricazione:

Generalmente i processi di fabbricazione alternativi sfociano in medicinali di qualità radiochimica diversa, anche in relazione alle impurezze. Per questo motivo è possibile approvare un solo procedimento di sintesi per singolo medicamento.

Per la fabbricazione di **radionuclidi** valgono inoltre le seguenti particolarità:

Fabbricazione del radionuclide:

Le reazioni nucleari utilizzate, incluse quelle che generano sottoprodotti e/o impurezze, devono essere descritte nel dettaglio, anche per quanto riguarda l'emivita, il tipo e l'energia della radiazione e le interferenze causate dalle impurezze.

Nuclidi prodotti mediante bombardamento del bersaglio: materiale bersaglio e involucro bersaglio:

- composizione, forma chimica, purezza chimica, stato fisico ed eventuali additivi chimici che possono influire sul prodotto
- metodo di irradiazione, ambiente fisico e chimico (supporto del bersaglio)
- resa

Nuclidi prodotti mediante fissione:

È necessario indicare l'intera catena di nuclidi, dalla prima sostanza di partenza (impurezze incluse) fino ai nuclidi figli stabili corrispondenti, inclusi emivita, tipo ed energia della radiazione. Le interferenze causate dalle impurezze o dalla sostanza di partenza devono essere discusse.

Rigenerazione del radionuclide:

Descrizione dettagliata dell'isolamento (separazione dal materiale bersaglio) e arricchimento del radionuclide desiderato; resa.

Caratteristiche fisiche del radionuclide:

Indicazione dettagliata di emivita, tipo ed energia della radiazione, tempo trascorso a partire dalla produzione del radionuclide fino allo scadere del medicamento e aspetti importanti ai fini dello smaltimento.

Validazione del processo e/o valutazione:

Accento sulla fabbricazione sterile e sull'apirogenicità. Presentare i risultati di un numero adeguato di partite rappresentative (per i medicinali PET, in genere, 10 partite).

Analisi della sicurezza di fabbricazione: le fasi critiche e i relativi controlli *in process* devono essere valutati dettagliatamente nell'ottica di garantire la qualità e la sicurezza.

Caratterizzazione:

Per i medicinali biotech: caratterizzazione della struttura da primaria a quaternaria, dell'attività biologica e delle caratteristiche immunochimiche.

Impurezze:

Le impurezze, tra cui anche nuclidi e metalli, devono essere analizzate per esteso e quantificate nel quadro di una validazione su almeno 3 partite rappresentative. Le conseguenze sulla qualità del preparato, la marcatura dei kit e la sicurezza ed, eventualmente, l'efficacia e/o la qualità delle immagini devono essere discusse criticamente.

Se determinate impurezze (ad es. impurezze che emettono raggi γ all'interno di medicinali deboli che emettono raggi β) interferiscono con la misurazione dell'attività da somministrare, ciò deve essere discusso approfonditamente e indicato nell'informazione professionale.

Specificazioni:

Le specificazioni selezionate devono essere adeguate per permettere di rilevare difetti di qualità rilevanti ai fini della sicurezza prima del rilascio del principio attivo. Ciò è particolarmente importante nel caso dei nuclidi a emivita breve o, rispettivamente, dei medicinali PET.

Analitica:

È necessario tenere conto delle misure di radioprotezione per l'esaminatore.

Analisi batch:

Devono essere presentati i risultati di almeno 3 partite rappresentative (per i medicinali PET, almeno 10 partite).

b) Prodotto finito

Per i **sistemi generatori** è inoltre necessario fornire le seguenti informazioni specifiche:

- descrizione generale del sistema
- descrizione dettagliata dei componenti del sistema che possono influire sulla qualità o la composizione dei nuclidi figli / dell'eluato
- istruzioni dettagliate per l'utilizzo, validazione inclusa
- dati dettagliati sull'eluazione, programma di eluazione incluso
- conferma dell'adempimento della sicurezza operativa secondo il capitolo 6
- composizione dettagliata dell'eluato, inclusa l'analisi chimica di almeno 3 partite rappresentative

Medicamenti fabbricati con l'applicazione di biotecnologie / tecnologie genetiche:

Occorre tenere in particolare considerazione i seguenti aspetti:

- l'attività biologica e la specificità degli anticorpi o dei peptidi
- l'assenza di agenti patogeni
- l'assenza di DNA contaminanti o proteine eterologhe

Composizione:

Per i radionuclidi è necessario indicare l'attività per unità galenica (in Bq) e l'attività specifica (al momento della calibrazione).

Per le biomolecole va indicata l'attività biologica.

È necessario indicare tutti i composti necessari per la marcatura (ad es. sali di zinco per la riduzione del pertecnetato).

Nei generatori, nuclide padre e figlio sono considerati componenti attivi.

Nel caso degli eccipienti (come ad es. coloranti, stabilizzatori, ecc.) è necessario indicare, se disponibili, i numeri E.

Occorre discutere la compatibilità del principio attivo con gli eccipienti. Le caratteristiche chimico-fisiche del principio attivo rilevanti ai fini della qualità, sicurezza ed efficacia devono essere indicate e discusse.

Occorre indicare e motivare la funzione, la scelta e le caratteristiche degli eccipienti.

I residui di fabbricazione o stabilità vanno motivati.

Caratteristiche fisico-chimiche e biologiche:

Le caratteristiche fisico-chimiche del medicamento devono essere indicate e commentate, e devono includere pH, osmolarità, solubilità, polimorfismi (ad es. per i complessi), distribuzione delle dimensioni delle particelle (sospensioni, colloidali), ecc.

Per i medicinali biotech va indicata l'attività biologica/immunologica.

Contenitore e chiusura:

Il produttore deve fornire dati su tutti i materiali utilizzati che entrano a contatto con il radiofarmaco e sulle relative interazioni.

Per i contenitori standardizzati è sufficiente indicare la farmacopea in vigore che ne è alla base. Per **tutti i contenitori non standardizzati** è necessario fornire indicazioni dettagliate su:

- nome del materiale e numero di riferimento
- produttore
- struttura, preparazione
- composizione
- caratteristiche chimiche e fisiche

Queste informazioni vanno fornite anche per gli **accessori**, in particolare per:

- kit di infusione
- siringhe
- accessori per generatori (come ad es. colonne, contenitori, tappi)
- le sostanze che vengono aggiunte (ad es. siliconatura) durante la produzione dei contenitori (fiale di vetro, fiale, tappi, ecc.) devono essere menzionate
- i materiali dei contenitori e/o gli accessori che non possono essere utilizzati per la lavorazione successiva (marcatura) devono essere menzionati

Fabbricazione:

Tutti i produttori coinvolti devono essere identificati. Deve essere possibile ripercorrere con facilità la catena di fabbricazione, soprattutto per i radionuclidi. Le responsabilità di ciascuna fase devono essere indicate chiaramente. Il responsabile tecnico per produttori del titolare dell'omologazione del prodotto finito deve essere indicato per nome nel formulario *Informazioni sul produttore HMV4*.

Il processo di fabbricazione deve essere descritto nel dettaglio sotto forma di testo e di grafici (diagrammi di flusso).

Le fasi critiche vanno identificate e discusse.

Per i kit (kit di marcatura) è necessario che:

- la fabbricazione della sostanza (non radioattiva) da marcare (kit),
- le prescrizioni di marcatura (processo preparatorio) e
- le prescrizioni relative al controllo di qualità del medicamento marcato pronto all'uso

siano descritte nei dettagli.

Tutte le fasi del processo di fabbricazione devono essere convalidate

Per i kit devono essere convalidati anche il processo di marcatura e la verifica della qualità del medicamento marcato pronto all'uso.

Le fasi critiche e la loro verifica (controlli *in process*) devono essere descritte e giustificate nel quadro di un'analisi della sicurezza di fabbricazione.

Specificazioni:

le specificazioni rilevanti per l'utilizzatore devono essere menzionate nell'informazione professionale.

Le specificazioni vanno giustificate nella prospettiva della riproducibilità della qualità e della sicurezza.

È necessario prediligere l'utilizzo di metodi riconosciuti (come ad es. la Ph. Eur.). Tutti i metodi di verifica estranei alla farmacopea devono essere validati in modo approfondito.

Controllo del prodotto finito:

Tra le caratteristiche da verificare per i medicinali radiofarmaceutici si annoverano specificatamente anche:

- identità nuclidica
- purezza nuclidica
- purezza radiochimica
- purezza chimica

- attività specifica

E, inoltre, per i **generatori**:

- test di contaminazione del sistema generatore da parte del nuclide padre

Per i kit è necessario indicare e validare le specificazioni minime dei generatori da utilizzare per la marcatura ossia, nello specifico, i preparativi per la marcatura.

Controllo delle partite:

È necessario indicare tutti i test svolti di routine su ogni partita del prodotto finito e la frequenza dei test che non vengono svolti di routine. Per i prodotti finiti elencati nelle farmacopee in vigore è necessario utilizzare le monografie corrispondenti. Altri metodi di verifica diversi da quelli elencati nelle farmacopee o nelle raccomandazioni riconosciute a livello internazionale devono essere validati ai sensi delle raccomandazioni ICH.

Ai fini dell'omologazione, i risultati dei controlli sul prodotto finito devono essere documentati su almeno 3 partite rappresentative.

Le indicazioni relative a misure precauzionali particolari per la conservazione e sui termini primi e ultimi per l'utilizzo devono essere elencati in relazione all'«Activity Reference Time» (data e ora di calibrazione).

Caratterizzazione delle impurezze:

Le impurezze nel prodotto finito e/o nel medicamento pronto per la somministrazione devono essere accuratamente identificate; inoltre è necessario discuterne gli effetti sulla qualità, sicurezza ed efficacia (ad es. imaging) del preparato.

Le specifiche devono essere selezionate in modo tale da permettere di determinare, in sede di analisi della sicurezza di fabbricazione, tutti i possibili guasti di fabbricazione prima del rilascio del medicamento.

Stabilità:

Indicazione delle verifiche e dei relativi risultati (dati originali), inclusa una valutazione critica e uno scadenzario per altri studi di stabilità continui.

I termini per la conservazione, le condizioni di conservazione consigliate e le specificazioni sulla scadenza dei termini di consumazione devono essere documentati sulla base della documentazione di stabilità.

Se è possibile che si formino prodotti di degradazione, è necessario indicare i metodi per la loro caratterizzazione o, rispettivamente, i processi di verifica per rilevarli quantitativamente. La quantità massima tollerabile di prodotti di degradazione va indicata e documentata in considerazione della farmacopea e delle direttive ICH.

In tutti i casi in cui ne sussista il rischio è necessario presentare una descrizione delle influenze reciproche tra radiofarmaco e contenitore (in particolare se si tratta di preparati iniettabili o aerosol). È necessario fornire dati relativi alla validità di generatori, kit di marcatura e prodotti radiomarcati. La validità (e le indicazioni per la conservazione) delle fiale multidose vanno documentate.

Inoltre, vanno indicate le condizioni per la conservazione (temperatura, stato fisico, ecc.) prima e dopo la preparazione del medicamento.

Documentazione preclinica (modulo 4)

Gli esami non clinici per determinare le caratteristiche o la sicurezza vanno svolti indipendentemente dalle verifiche di farmacodinamica primaria e secondaria e nel rispetto dei principi della buona prassi di laboratorio. Le immagini native (ad es. fotografie, scintigrafie, immagini istologiche) devono essere presentate in forma elettronica (su CD o DVD). I file immagine devono essere disponibili sia nel formato originale (ad es. DICOM) sia in un formato immagine più comune che possa essere letto su un PC Windows e in una qualità che consenta una valutazione ottimale.

La documentazione preclinica deve tenere conto e documentare i punti elencati nei capitoli 5 e 6 e i seguenti aspetti specifici per i radiofarmaci:

a) Radionuclidi diagnostici

Farmacocinetica, in particolare biodistribuzione in relazione alla diagnostica per immagini e dosimetria

Documentazione clinica (modulo 5)

Gli esami clinici devono soddisfare gli attuali requisiti di buona pratica clinica (GCP). Ogni record della documentazione deve contenere immagini originali (ad es. scintigrammi, immagini istologiche) o copie di ottima qualità che consentano una valutazione. Gli scintigrammi / le scansioni possono essere presentati anche in forma elettronica (su DVD). Occorre indicare i dati anonimizzati dei pazienti e le modalità di imaging.

È necessario motivare la scelta e il disegno degli studi clinici per ogni singolo medicamento (diagnostico o terapeutico, indicazioni). Il dosaggio ottimale e l'attività vanno esaminati e motivati. Gli studi clinici devono essere valutati statisticamente.

Infine, è necessario sottoporre a una valutazione accurata e critica la sicurezza e l'efficacia, come anche il rapporto rischi/benefici e il valore medico della diagnosi o del trattamento per le indicazioni proposte per il collettivo di pazienti interessato e raffrontarli alle alternative disponibili.

a) Radionuclidi diagnostici

Nel caso dei medicinali diagnostici è necessario validare e descrivere nel dettaglio le condizioni dell'esame. È necessario discutere e menzionare nell'informazione professionale tutti i fattori (ad es. medicazione concomitante) che possono interferire con i risultati. Un ruolo di primo piano è assunto dalla validazione della procedura diagnostica (condizioni e qualità di imaging, sensibilità e specificità della diagnosi, valori target e variabilità di un'indagine funzionale, interpretazione dei risultati, esperienza necessaria da parte dell'utilizzatore, ecc.).

b) Radionuclidi terapeutici

Particolarmente importanti sono la dosimetria e la tossicità chimica e dovuta alle radiazioni. Occorre valutare il potenziale di interazione di un radioterapico con altri medicinali, così come l'influenza delle radiazioni sull'organo-tossicità (in monoterapia o in combinazione con altri medicinali, ad es. citostatici).

9.3.2 Studi preclinici e clinici con radionuclidi diagnostici

Farmacocinetica

I parametri farmacocinetici devono essere valutati nella specie animale utilizzata per gli studi tossicologici e che permette un'estrapolazione per l'uomo (in particolare distribuzione ed eliminazione).

Sicurezza e determinazione del dosaggio

A seconda della composizione, i **radiodiagnostici** possono essere suddivisi nelle seguenti classi di sicurezza:

Classe 1: radiodiagnostici con molecole trasportatrici, la cui somministrazione avviene in quantità talmente ridotta da non lasciar supporre effetti farmacologici.

Classe 2: radiodiagnostici con molecole trasportatrici biologiche, la cui somministrazione avviene in quantità talmente ridotta da non lasciar supporre effetti farmacologici ma che, a causa della natura biologica delle sostanze, sono suscettibili di causare reazioni di ipersensibilità. È necessario valutare i rischi di sensibilizzazione dei radionuclidi diagnostici di questa classe.

Classe 3: radiodiagnostici con molecole trasportatrici, la cui somministrazione avviene in quantità maggiori, tanto da lasciar supporre, in teoria, effetti farmacologici. Per questa classe di radionuclidi diagnostici è necessario svolgere indagini di sicurezza su un numero limitato di pazienti in uno studio di fase I.

La determinazione delle dosi massime non è necessaria per i radionuclidi diagnostici delle classi 1 e 2, ma dovrebbe essere effettuata per i medicinali di classe 3.

La dose da somministrare di un radiodiagnostico dipende in primo luogo dalla dose di radiazioni che ci si può attendere ed è necessaria, che sarà assorbita dal paziente. Nei radiodiagnostici le riflessioni a proposito della farmacologia e di potenziali effetti collaterali (tra cui reazioni di ipersensibilità,

potenziale allergico) sono secondarie ai fini della determinazione del dosaggio, ma dovrebbero essere considerate nella documentazione di sicurezza.

A seconda della classe di sicurezza di appartenenza tra quelle sopra descritte, gli studi volti a determinare il dosaggio sono soggetti ai seguenti requisiti:

Classe 1: generalmente, in questo caso non sono necessari studi volti a determinare il dosaggio. Le dosi minime poggiano su modelli fisici e/o matematici e per le dosi massime è rilevante la massima dose di radiazioni accettabile.

Classe 2: in questo caso, la dose adeguata, condizionata da una possibile risposta immunitaria dei radiodiagnostici biologici, deve risultare da una dose di proteine minima con una dose radioattiva massima (medicamenti con elevata attività specifica).

Classe 3: le dosi massime di questa classe di radiodiagnostici risultano dagli effetti farmacologici più osservati in potenza della molecola trasportatrice a partire da una determinata quantità, mentre per le dosi minime è rilevante la dose di radiazioni minima necessaria alla formulazione della diagnosi.

Studi di tossicità

Gli studi preclinici sulla tossicità cronica, la tossicità per la riproduzione e la carcinogenicità (eccezione: mutagenicità) non sono rilevanti ai fini della valutazione della sicurezza dei radiodiagnostici. Per i nuovi radiodiagnostici di classe 3 è possibile richiedere studi di tossicità acuta.

Profilo degli effetti collaterali

Qui vanno inseriti dati su possibili reazioni di ipersensibilità, immunitarie e allergiche.

Dosimetria: dose di radiazioni assorbita stimata

Per il calcolo dosimetrico dei radiodiagnostici dovrebbero bastare le informazioni farmacocinetiche. I dati delle sperimentazioni animali (estrapolati in dosi stimate nell'uomo) dovrebbero essere confermati o sostituiti da dati rilevati nell'uomo. Nella stima del dosaggio è necessario tenere conto dell'influenza dell'età, dello stato clinico e in particolare dei danni alla funzionalità epatica e renale.

Per il calcolo delle dosi assorbite, si raccomanda di fare ricorso allo schema *Medical Internal Radiation Dosimetry* (MIRD). È necessario spiegare il modello per il calcolo dell'attività cumulativa (integrale di tempo dell'attività) negli organi sorgente e indicare la fonte dei dati (sperimentazione animale o studi su esseri umani). I parametri fisici, come ad es. la dose assorbita nell'organo bersaglio per unità di attività cumulativa nell'organo sorgente dovrebbero essere ricavati dalle tabelle MIRD.

Per il calcolo delle dosi effettive devono essere utilizzati i fattori di ponderazione dell'*International Commission on Radiological Protection* (ICRP). Tuttavia, dal momento che tali fattori non sono validi per bambini, gestanti e anziani, per questi gruppi di pazienti è necessario fornire gli adeguamenti corrispondenti.

Qualora si utilizzino altri metodi per il calcolo delle dosi assorbite nell'organo, è necessario fornirne i dettagli e accludere i rapporti originali.

È necessario indicare la dose per l'organo con la maggior quantità di radiazioni assorbite e tutte le altre dosi all'organo rilevanti ai fini del calcolo delle dosi di radiazioni effettive (unità: mGy/MBq, mGy per unità di attività). La stima della dose di radiazioni deve includere, in modo riassuntivo, anche la dose di radiazioni effettiva in relazione ai fattori di ponderazione ICRP e indicata in mSv/MBq.

9.3.3 Studi preclinici e clinici con radionuclidi terapeutici

I requisiti preclinici e clinici sui radioterapici si orientano alle direttive internazionali attuali dell'EMA e della FDA. Si tratta, in particolare, dei seguenti documenti:

a) EMA:

- 3AQ20a Radiopharmaceuticals dell'EMA¹⁸
- Points to Consider on the Evaluation of Diagnostic Agents¹⁹

¹⁸ www.ema.europa.eu

¹⁹ www.ema.europa.eu

- Guideline on Clinical Evaluation of Diagnostic Agents²⁰

b) FDA:

- Guidance for Industry on Nonclinical Evaluation of Late Radiation Toxicity of Therapeutic Radiopharmaceuticals der FDA²¹ in riferimento a possibili sequele tardive delle radiazioni
- Guidance for Industry: Developing Medical Imaging Drug and Biological Products, Parts 1 – 3²²

Dosimetria: dose di radiazioni assorbita stimata

Vale quanto esposto per la dosimetria nei radionuclidi diagnostici (cfr. sopra).

9.3.4 Verifica della sicurezza operativa dei generatori

Occorre considerare l'ORaP e i requisiti dell'UFSP.

Introduzione

La verifica della sicurezza operativa dei generatori di radionuclidi è volta a garantire che i generatori, durante l'utilizzo regolamentare, nel corso dello smaltimento al termine del loro tempo di funzionamento e anche al verificarsi di possibili incidenti, non determinino un'esposizione inammissibile degli operatori e dell'ambiente alle radiazioni. Inoltre essa mira a garantire, attraverso la richiesta di un controllo di qualità adeguato, un funzionamento regolamentare e l'affidabilità dei dati sull'attività.

La verifica complessiva di un generatore di radionuclidi si articola nella valutazione di criteri singoli. Tuttavia, solo per una parte di questi criteri è possibile definire i requisiti in modo così dettagliato da permettere di decidere chiaramente in ogni caso se il generatore in esame soddisfa i criteri o meno. Questi criteri riguardano, ad esempio, la schermatura, il rispetto delle prescrizioni per il trasporto, le diciture riportate sul generatore e le prescrizioni operative. Per gli altri criteri, invece, non è possibile definire requisiti rigidi. In questi casi è necessario applicare i principi di radioprotezione generalmente noti.

Ogni criterio deve soddisfare le prescrizioni in materia di radioprotezione ed essere sufficientemente valutato e motivato dal richiedente. La documentazione per l'omologazione deve essere corredata da tutta la documentazione tecnica disponibile, come prescrizioni operative, etichette, bozzetti costruttivi e protocolli di misura.

Esami

È necessario verificare e valutare i seguenti tre gruppi di criteri:

a) Verifica dei requisiti formali

Prescrizioni per il trasporto:

Il generatore di radionuclidi, l'imballaggio per l'invio e i documenti di accompagnamento devono rispettare le prescrizioni nazionali/internazionali per il trasporto:

- norme ADR/SDR per il trasporto su gomma
- norme RID/RSD per il trasporto su rotaia
- normativa IATA per il trasporto aereo

In particolare, è necessario stabilire se il materiale di imballaggio presenti la robustezza richiesta e se il rateo di dose ambientale sulla sua superficie e a distanza di 1 m non superi i valori soglia corrispondenti. Inoltre, occorre determinare se l'invio avvenga all'interno di contenitori certificati.

Diciture sul generatore di radionuclidi:

Le etichette da applicare sul contenitore per il trasporto, sul generatore e sulla loro schermatura durante il funzionamento devono essere messe a disposizione del fornitore e contenere, in un formato ben leggibile, le seguenti informazioni:

- produttore, fornitore e loro centro di assistenza in Svizzera

²⁰ www.ema.europa.eu

²¹ www.fda.gov.

²² www.fda.gov (Part 1), www.fda.gov (Part 2), www.fda.gov (Part 3)

- nuclide padre e nuclide figlio
- attività di carica del nuclide padre nonché data e ora di calibratura
- numero di partita
- data di scadenza
- la dicitura «Attenzione, materiale radioattivo» e il segnale di pericolo radiazioni ai sensi dell'All. 8 L RaP, brevi istruzioni per l'uso
- indicazione del produttore/fornitore sul ritiro del generatore

Documenti di accompagnamento:

Per ogni generatore di radionuclidi va predisposta una documentazione di accompagnamento contenente le seguenti informazioni:

- nuclide padre e figlio
- forme chimiche e fisiche dei radionuclidi
- attività del nuclide padre
- data e ora di calibratura e data di attività, data di scadenza
- risultati del controllo della funzionalità e dell'attività al momento dell'invio
- data di spedizione
- firma del controllore

Etichette adesive per l'eluizione:

Al generatore devono essere allegate etichette adesive per i flaconcini per l'eluizione o, rispettivamente, per la loro schermatura. Su tali etichette devono poter essere inserite le seguenti informazioni:

- radionuclide
- data e ora di eluizione
- attività
- volume
- concentrazione di attività
- forma chimica

Prescrizioni operative:

Le prescrizioni operative devono essere redatte almeno in francese e tedesco. I preparativi necessari per la messa in funzione del generatore e le manipolazioni necessarie all'eluizione devono essere descritti in modo semplice e chiaro. Occorre definire anche la procedura in caso di eventuali guasti al funzionamento: in particolare, gli operatori devono poter riconoscere chiaramente cosa fare per risolvere il guasto e quanto possono aspettare prima di contattare il centro di assistenza competente (è necessario fornire l'indirizzo e il numero di telefono del centro di assistenza più vicino).

Smaltimento di un generatore di radionuclidi usato:

I generatori usati devono essere rispediti al fornitore/produttore. Occorre verificare che il produttore o distributore del generatore abbia adottato le precauzioni a ciò necessarie e apposto indicazioni corrispondenti sia nelle prescrizioni operative, sia sul generatore stesso.

b) Verifica della schermatura**Schermatura del generatore di radionuclidi:**

Al momento della consegna del generatore, la schermatura fornita dal produttore insieme al generatore di radionuclidi o la schermatura fissa prescritta da quest'ultimo per l'utilizzo del generatore e disponibile presso il cliente devono ridurre il rateo di dose ambientale a 1 m di distanza dalla superficie a 0,01 mSv/h.

Schermatura dei flaconcini per l'eluizione:

In occasione della prima fornitura di un generatore di radionuclidi il fornitore deve consegnare al cliente una schermatura per i flaconcini per l'eluizione. È necessario attestare che tale schermatura è concepita in modo da consentire di estrarre l'eluato in modo semplice, sicuro e che non esponga inutilmente gli operatori alle radiazioni. La schermatura deve essere concepita in modo tale che il

rateo di dose sulla superficie non superi in nessun caso 1 mSv/h e che sia possibile rilevare con semplicità il volume eluito.

c) Verifica dei criteri tecnici e operativi**Sistema generatore:**

I diversi sistemi generatori disponibili in commercio implicano diversi rischi operativi. Ad esempio, nei sistemi a caduta e iperbarici sono possibili contaminazioni (rispetto al sistema a vuoto). Le pompe e altre parti mobili sono generalmente soggette a guasti. Quando si inserisce l'intero volume di eluente nel generatore, può esserci un rischio di fuoriuscita e dunque di corrosione. Il richiedente deve dimostrare che il sistema generatore offre, in linea di principio e allo stato attuale, le garanzie necessarie per un utilizzo sicuro e privo di contaminazioni.

Manipolazione del generatore di radionuclidi:

È necessario assicurarsi che maneggiare il generatore di radionuclidi sia semplice e sicuro. Se il generatore è maneggiato secondo le prescrizioni, non devono sussistere possibilità di manipolazione errata.

Il richiedente deve dimostrare che:

- è possibile, semplice e sicuro effettuare eluizioni frazionate
- i dispositivi di manipolazione del generatore sono talmente semplici e sicuri che una manipolazione errata non può determinare guasti al funzionamento o addirittura contaminazioni e/o che è impossibile liberare l'elemento portante tramite una manipolazione errata
- i contenitori degli eluenti e i flaconcini per l'eluizione non possono essere confusi

controllo di qualità da parte del produttore:

I controlli di qualità effettuati dal produttore del generatore devono garantire un utilizzo sicuro del generatore. Tali controlli di qualità devono comprendere almeno i punti seguenti:

- l'attività attribuita al generatore deve essere controllata tramite una misurazione dell'attività del nuclide padre nel contenitore primario dopo averlo caricato
- tutta l'attività (eluibile) del nuclide figlio disponibile al momento della calibrazione nel generatore di radionuclidi deve essere indicata in percentuale dell'attività dichiarata del nuclide padre
- controllo degli ulteriori fattori critici per il sistema generatore in questione
- i risultati dei controlli devono essere documentati in modo tracciabile e messi per iscritto sul bollettino di consegna (certificato)