

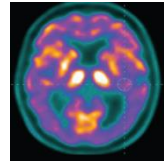


Médicaments expérimentaux à visée diagnostique: Evolution de la réglementation qu'est que cela change ?

Franck LACOEUILLE

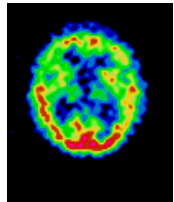
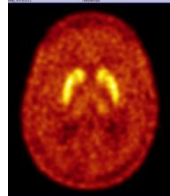
JFMN 2017

Perspectives traceurs fluorés en neuro-psychiatrie

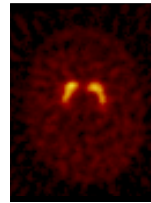


Métabolisme cérébral
2000
TEP FDG

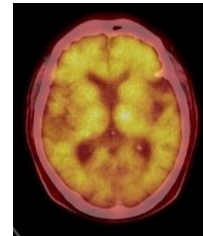
Synthèse Dopamine
2009
F-Dopa



Perfusion Cérébrale
1990
SPECT
HMPAO/Neurolite



Transporteurs Dopaminergiques
2001-2006
Datscan



Plaques amyloïdes
2017
Flutemetamol
Florbetapir
Florbetaben

Neurotransmission
(dopamine, acétylcholine...)

Agrégats protéiques anormaux
(A β , tau, alphasynucléine...)

Neuroinflammation
(TSPO, ligands de la polarisation microgliale...)

Perspectives en oncologie : Traceurs fluorés et ^{68}Gapeptides, anticorps

Evolution de la réglementation en matière d'essai clinique

European Medicines Agency
7 Westferry Circus
Canary Wharf
UK – London E14 4 HB

Per email to: entr-pharmaceuticals@ec.europa.eu



Vienna, 8 January 2010

ASSESSMENT OF THE FUNCTIONING OF THE "CLINICAL TRIALS DIRECTIVE" 2001/20/EC-
PUBLIC CONSULTATION PAPER as published in
http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/clinicaltrials/docs/2009_10_09_public_consultation-paper.pdf

- Directive 2001/20/EC----->Règlement 536/2014
- Spécificités des radiopharmaceutiques:
 - Utilisation unique ou presque dans la vie d'un patient...
 - Microdose ou s'en approchant
 - Un nombre rapporté d'effets secondaires extrêmement faible
 - Médicaments utilisé par des spécialistes dans un environnement contrôlé déjà extrêmement contrôlé et réglementé.
 - Le risque lié aux rayonnements est non seulement extrêmement faible mais l'exposition au risque est de plus calculable

Evolution de la réglementation en matière d'essai clinique

- 1) La fabrication et l'importation de médicaments expérimentaux radiopharmaceutiques à visée diagnostique dans l'Union ne sont pas soumises à autorisation...

→ Article 61 § 1

→ Article 61 § 5b

5. Le paragraphe 1 ne s'applique à **aucune des opérations suivantes:**

b) la préparation de **médicaments radiopharmaceutiques** utilisés en tant que **médicaments expérimentaux à visée diagnostique** lorsque cette opération est effectuée **dans des hôpitaux, des centres de santé ou des cliniques, par des pharmaciens ou d'autres personnes légalement autorisées** dans l'État membre concerné à effectuer ladite opération...

Evolution de la réglementation en matière d'essai clinique

- 2) Production GMP: exception pour les radiopharmaceutiques
 - Article 63 § 2
 - Article 61 § 5

Le paragraphe 1 ne s'applique pas aux opérations visées à l'article 61, paragraphe 5.

- 3) Etiquetage : simplifié pour les radiopharmaceutiques
 - Article 68

Les articles 66 et 67 ne s'appliquent pas aux médicaments radiopharmaceutiques utilisés en tant que médicaments expérimentaux à visée diagnostique

Les produits visés au premier alinéa sont étiquetés de manière appropriée pour garantir la sécurité des participants ainsi que la fiabilité et la robustesse des données obtenues lors de l'essai clinique.

Evolution de la réglementation: En pratique qu'est ce que cela change ?

■ TOUT :

- Reconnaissance de la spécificité des radiopharmaceutiques
- Harmonisation des législations dans l'union (plus de transposition dans les législations nationales...)
 - Facilitation des essais trans-nationaux
- Plus la barrière « Full GMP »
 - Facilitation de la mise à disposition des médicaments expérimentaux dans les différents centres investigateurs
 - In fine bénéfique pour les patients
- Respect de la réglementation plus facile
 - Autorisation de fabrication et d'importation non nécessaire
 - Étiquetage

Evolution de la réglementation: En pratique qu'est ce que cela change ?

■ TOUT :

→ Exemple :



4th THERANOSTICS World Congress 2016
Melbourne Convention and Exhibition Centre | 7th - 9th November, 2016

Current status, outlook & milestones

- Application for *Manufacturing Authorization* (TU München, Erlangen, Heidelberg, Freiburg, Dresden (4 different local authorities), Innsbruck, Zürich)
- Composition of *Investigational Medicinal Product Dossier (IMPDI)* (pre-final)
- Commissioning of CRO (finished in 05/2016 after EU government procurement)
- Composition of *study protocol* (finished in 08/2016)
- Submission to *Ethics Committee, BFS and national authorities (CRO)*
- DKFZ determined as sponsor in 2015
- DTKJ Joint Funding Project Approval since 01/2016: 500 T€ spread on DTKJ sites
- Involvement of urologists and pathologists in all sites
- Clinical pre-study visits almost finished (CRO)
- Study visits of all radiopharmacies have started in 10/2016 (Sponsor)
- *Communication is the key!*

<https://www.youtube.com/watch?v=ejLQzDW9s3g>

→ Essai clinique multicentrique (11 centres) sur le Ga-PSMA sponsorisé par le DKFZ German Cancer Research Center

- Harmonisation des radiopharmacies pour respecter une production GMP (automates, procédures...)
- Audit, validation...

→ Début 2013 : 3 ans plus tard → aucun patient inclus

Evolution de la réglementation: En pratique qu'est ce que cela change ?

■ RIEN :

→ Harmonisation :

- Toujours existence d'exception nationales : German Pharmaceutical Act : § 13 2 b qui autorise sous la responsabilité d'un médecin de réaliser une préparation individuelle pour 1 patient (très utilisé pour les Ga-peptides)

→ En France la facilitation de la mise à disposition des médicaments expérimentaux dépendra de la capacité des centres investigateurs à se mettre à niveau :

- Procédures opérationnelles
- Equipements
- Personnels et savoir faire

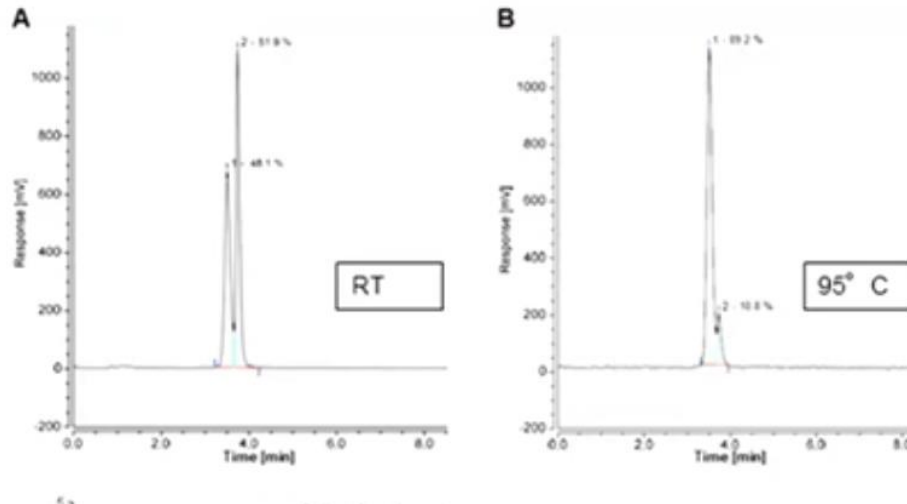
■ Exigences pharmaceutiques pour le produit final et la sécurité pour le patient

Quelques éléments de discussion sur les défis à relever pour les radiopharmacies

- Radiopharmacies (essais multicentriques) : exemple ^{68}Ga -traceurs
- **Harmoniser les procédures de synthèses :**
 - Même générateur (résolu avec AMM)
 - Même type de pré-purification (^{68}Ga ..)
 - Automates différents
 - Mêmes conditions de marquages :
 - Qté et qualité du précurseur identique
 - Mêmes solutions tampons (ex : acetate vs HEPES pour DOTATATE)
 - Durée et Température
 - Kits différents...pour différents automates ...mais conditions de synthèse identiques

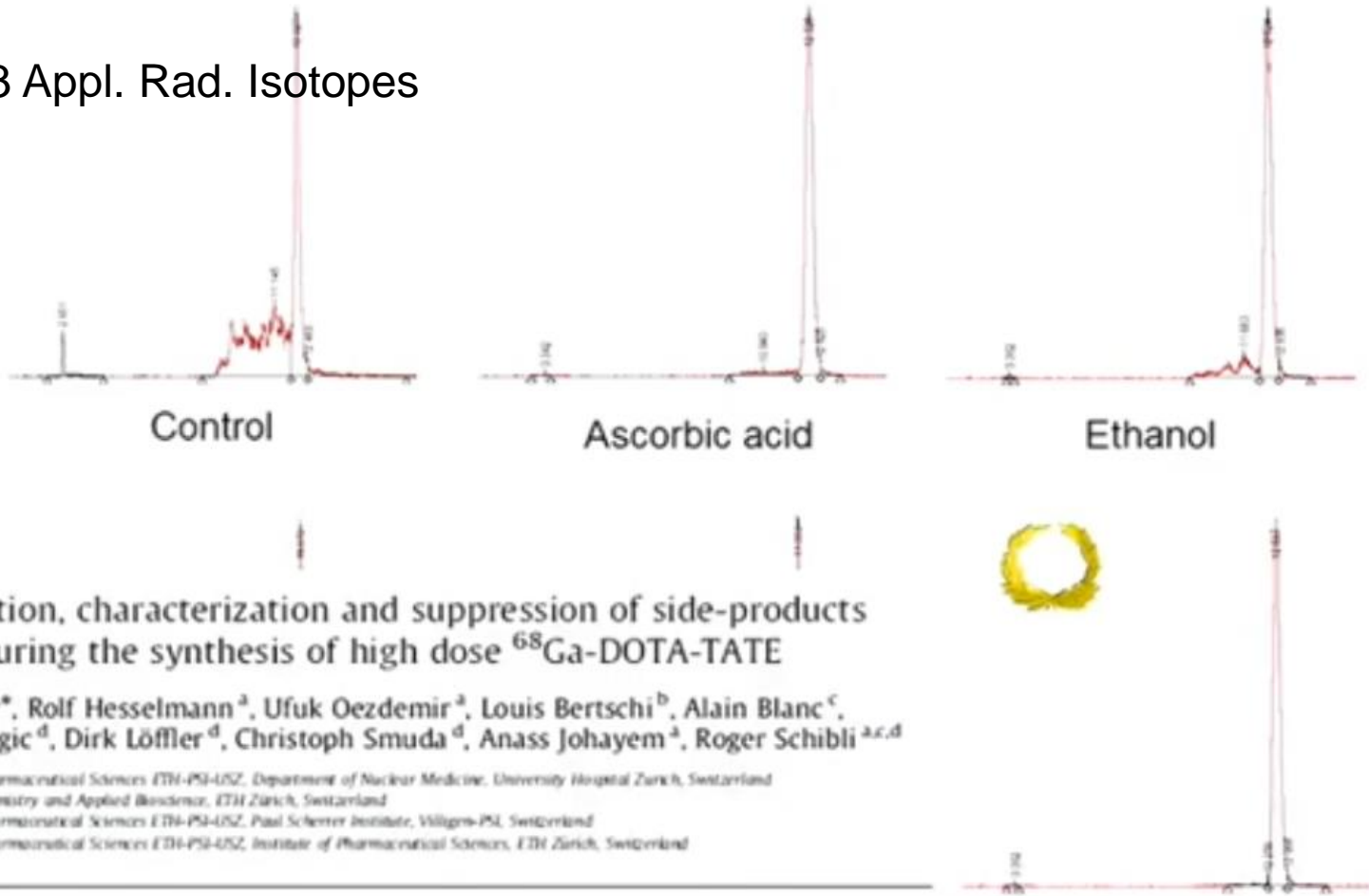
Quelques éléments de discussion sur les défis à relever pour les radiopharmacies

- Radiopharmacies (essais multicentriques) : exemple ^{68}Ga -traceurs
- Harmoniser les procédures de contrôle qualité :
 - Contrôle des matières premières
 - Contrôle du produit final : HPLC



Médicaments expérimentaux à visée diagnostique: Nouvelle réglementation

Mu et al 2013 Appl. Rad. Isotopes



Identification, characterization and suppression of side-products formed during the synthesis of high dose ^{68}Ga -DOTA-TATE

Linjing Mu^{a,*}, Rolf Hesselmann^a, Ufuk Oezdemir^a, Louis Bertschi^b, Alain Blanc^c,
Martina Dragic^d, Dirk Löffler^d, Christoph Smuda^d, Anass Johayem^a, Roger Schibli^{a,c,d}

^a Center for Radiopharmaceutical Sciences ETH-PSI-USZ, Department of Nuclear Medicine, University Hospital Zurich, Switzerland

^b Department of Chemistry and Applied Bioscience, ETH Zurich, Switzerland

^c Center for Radiopharmaceutical Sciences ETH-PSI-USZ, Paul Scherrer Institute, Wädgsw-PSI, Switzerland

^d Center for Radiopharmaceutical Sciences ETH-PSI-USZ, Institute of Pharmaceutical Sciences, ETH Zurich, Switzerland

HIGHLIGHTS

- A new HPLC method was developed for quality control of ^{68}Ga -DOTA-TATE.
- Radiolytic oxidation by-products of ^{68}Ga -DOTA-TATE were formed at high dose of activity.
- It is necessary to add ascorbic acid or ethanol to the preparation for high dose of ^{68}Ga -DOTA-TATE.

Gentisic acid +
ascorbic acid +
Ethanol

Quelques éléments de discussion sur les défis à relever pour les radiopharmacies

■ Radiopharmacies (essais multicentriques) : exemple ^{68}Ga -traceurs

→ Rédaction du DME :

- Guidelines et template

Eur J Nucl Med Mol Imaging
DOI 10.1007/s00259-014-2866-8

GUIDELINES

EANM guideline for the preparation of an Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)

Sergio Todde • Albert D. Windhorst • Martin Behe • Guy Bormans • Clemens Decristoforo •
Alain Faivre-Chauvet • Valentina Ferrari • Antony D. Gee • Balazs Gulyas •
Christer Halldin • Petra Kolenc Peitl • Jacek Kozirowski • Thomas L. Mindt •
Martina Sollini • Johnny Vercouillie • James R. Ballinger • Philip H. Elsinga

- Nécessité de construire un DME permettant d'intégrer les spécificités de chaque centre (automates différents, CQ obligatoires pour libération..)
- Spécifications minimales du produit final pouvant être remplies par tous les centres investigateurs

Quelques éléments de discussion sur les défis à relever pour les radiopharmacies

- Mise à niveau des radiopharmacies nécessaires :
 - Equipements (HPLC, salles propres dédiée médicaments expérimentaux...)
 - Personnels et savoir faire

■ ROLE DU GT Radiopharmaceutique

- Proposition d'audits, conseils et aides de centres « experts » en direction d'autres centres volontaires



Merci pour votre attention

Discussion ouverte