

I radiofarmaci

La metaforica collocazione “Nello scaffale ...” del Bif offre la possibilità di fare il punto su alcuni degli aspetti che caratterizzano, soprattutto dal punto di vista normativo, questa particolare categoria di farmaci.

Il contesto normativo iniziale

Un certo numero di radiofarmaci (preparazioni medicinali contenenti uno o più isotopi radioattivi nella loro composizione) sono da tempo ampiamente utilizzati a scopo diagnostico o terapeutico nei reparti di medicina nucleare. Tali prodotti, tuttavia, sono stati classificati come medicinali solo a partire dal 1991, a seguito della pubblicazione del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, che, recependo la direttiva europea 89/343/CEE, ha esteso alle preparazioni radiofarmaceutiche la disciplina relativa ai prodotti medicinali per uso umano ed ha introdotto le definizioni di *radiofarmaco*, *generatore*, *kit* e *precursore di radionuclidi*.

Con il successivo decreto ministeriale del 13 dicembre 1991 (“Disposizioni su radiofarmaci e allergeni”) sono state quindi dettate le disposizioni transitorie per regolare il passaggio alla nuova normativa. In particolare, per i prodotti già commercializzati alla data di entrata in vigore del d.lgs. 178/91 – corrispondenti, per composizione, all’elenco di 53 sostanze nel frattempo approvato dal CPMP (*Committee for Proprietary Medicinal Products*) – il decreto ha previsto la possibilità di rimanere in commercio, e di essere utilizzati, fino a che non fossero state formalmente assunte le decisioni ministeriali di merito sulle domande di AIC (Autorizzazione all’Immissione in Commercio) presentate fino al 30 aprile 1992. Entro questo termine le aziende interessate potevano presentare la domanda di AIC, corredando il relativo dossier con stampati (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo) elaborati sulla base del “*core SPC*” approvato dal CPMP per ciascuno dei 53 radiofarmaci considerati.

Sebbene nelle previsioni iniziali tutte le autorità coinvolte avessero auspicato il rapido rilascio delle relative AIC, il processo è avvenuto nei vari Stati membri in tempi molto differenti e ancora oggi in diversi Paesi, tra cui l’Italia, l’iter non si è ancora concluso.

La situazione attuale

Tutti i medicinali per uso umano sono attualmente disciplinati dal decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, che conferma per i radiofarmaci definizioni e ambito di applicazione già previsti dal d.lgs. 178/91. Il “Codice” introduce, però, disposizioni specifiche riguardanti la documentazione da presentare a corredo della domanda di AIC, nonché l’etichettatura e il foglio illustrativo.

È da notare che l’applicazione a questi prodotti delle norme previste per i medicinali è resa spesso problematica da certe loro peculiari caratteristiche:

- la natura radioattiva, che li assoggetta anche alla normativa sulla radioprotezione;
- la limitata validità – dipendente dall’emivita del radionuclide – che può essere anche di poche ore o minuti;
- il tipo di attività esplicita, che è di tipo funzionale-metabolico, piuttosto che farmacologico, e in cui il vero “principio attivo”, diagnostico o terapeutico, è la radiazione emessa;
- le quantità somministrate, decisamente molto piccole.

Alcune di queste proprietà rendono i radiofarmaci incompatibili con il normale immagazzinamento in ospedale e fanno sì che anche la loro fornitura ai reparti sia del tutto particolare.

Per esempio, l’avvento della tomografia ad emissione di positroni (PET), tecnica diagnostica per immagini che fornisce anche informazioni di natura funzionale-metabolica mediante l’utilizzo di radionuclidi a breve emivita (per esempio: 2 minuti per l’O-15 e 110 minuti per il F-18), ha fatto emergere la necessità di produrre il radionuclide e di incorporarlo nel radiofarmaco in maniera estemporanea, presso la struttura medesima o ad una distanza molto breve dal sito di utilizzazione. Questa esigenza ha rivoluzionato l’intero settore ed ha richiesto ripetuti interventi da parte del Legislatore, sia per definire esattamente l’ambiente dove è consentita la preparazione estemporanea di radiofarmaci, cioè la radiofarmacia, situata all’interno delle strutture di medicina nucleare, sia per assicurare la qualità delle preparazioni stesse.

In questo contesto, sono stati emanati il decreto del Ministro della salute del 19 novembre 2003, che regola tutte le fasi di preparazione del radiofarmaco 2-[¹⁸F]

fluoro-2-deossi-D-glucosio (comunemente abbreviato in [¹⁸F] FDG), da eseguire presso i centri di medicina nucleare, di strutture pubbliche o private, accreditati e dotati di tomografo PET e di ciclotrone, e il decreto del Ministro della salute del 30 marzo 2005, con il quale è stato approvato e pubblicato il I supplemento alla XI edizione della Farmacopea Ufficiale Italiana, riguardante le "Norme di Buona Preparazione dei radiofarmaci in medicina nucleare" (NBP-MN), entrata in vigore a partire dal 1 agosto 2009.

Cosa è disponibile nella radiofarmacia ospedaliera oggi?

A disposizione della medicina nucleare sono oggi presenti sia radiofarmaci prodotti industrialmente sia radiofarmaci preparati in ospedale.

Al primo gruppo appartengono:

1. i radiofarmaci dotati di codice AIC, circa 20 medicinali che sono stati autorizzati dopo il 1991, con procedure europee o nazionali, e prodotti in conformità alle norme comunitarie di buona fabbricazione (*Good Manufacturing Practice*, GMP);
2. i radiofarmaci senza codice AIC, circa 54 prodotti cosiddetti "pre-92", in commercio in via transitoria sulla base del decreto 13 dicembre 1991; essi ancora non sono autorizzati in Italia, mentre lo sono in gran parte degli Stati membri;
3. i medicinali sperimentali *profit* e *no-profit* (IMP, *Investigational Medicinal Product*), autorizzati a fini di sperimentazione clinica in base ai decreti legislativi 211/2003 e 200/2007;
4. i radiofarmaci prodotti industrialmente, in base a quanto stabilito dall'articolo 5 del d.lgs. 219/2006, su richiesta scritta e non sollecitata del medico, il quale si impegna ad utilizzare tali medicinali su un determinato paziente proprio o della struttura in cui opera, sotto la sua diretta e personale responsabilità e che non necessitano di AIC;
5. i radiofarmaci importati dall'estero, in base a quanto previsto dai decreti 11 febbraio 1997 e 31 gennaio 2006.

Del secondo gruppo fanno parte:

1. i radiofarmaci preparati al momento dell'uso a partire da generatori, kit o da radiofarmaci precursori per i quali sia stata rilasciata l'AIC, in base a quanto previsto dall'articolo 7 del d.lgs. 219/2006;
2. i "medicinali magistrali", preparati sulla base di una prescrizione medica e destinati ad un determinato paziente, che sono disciplinati dalla legge 8 aprile 1998, n. 94;

3. i "medicinali officinali", preparati sulla base delle indicazioni di una monografia della Farmacopea europea o nazionale;
4. i medicinali sperimentali *no-profit*;
5. il [¹⁸F] FDG, preparato conformemente al decreto 19 dicembre 2003 e alla relativa monografia della Farmacopea europea.

Nell'ambito della diagnostica PET, il [¹⁸F]-Fluorodeossiglucosio è il radiofarmaco di maggiore impiego clinico, in quanto è utilizzato in campo oncologico, cardiologico e neurologico come tracciante di metabolismo. Il [¹⁸F] FDG è un analogo del glucosio contenente un atomo di ¹⁸F (radionuclide con emivita di circa 2 h). Dopo la somministrazione nel paziente, esso viene trasportato nelle cellule attraverso la membrana, seguendo la stessa via del glucosio e viene fosforilato a [¹⁸F] FDG-6-fosfato ([¹⁸F] FDG-6P) per intervento di una esochinasi. A causa della sua struttura, è metabolizzato solo in piccola parte ed è quindi captato in notevole quantità a livello dei tessuti, permettendo la visualizzazione della sede d'accumulo. La velocità di accumulo di [¹⁸F] FDG-6P è proporzionale alla velocità di fosforilazione del glucosio esogeno e all'utilizzazione del glucosio da parte dei tessuti, per cui l'accumulo maggiore si ha nei tessuti con intensa attività glicolitica quali cuore, cervello e tessuti tumorali; questi ultimi sono caratterizzati da un aumentato *uptake* di glucosio dovuto alla maggior richiesta di energia per la crescita cellulare. Ciò ne consente la differenziazione rispetto al tessuto sano. L'emivita particolarmente breve ha determinato la necessità di produrre il radionuclide, e di incorporarlo nel radiofarmaco finale, in maniera estemporanea; da qui la genesi di una norma che ne consentisse la produzione in ospedale presso gli stessi centri di medicina nucleare dotati di ciclotrone. Oltre alle preparazioni estemporanee, oggi sono disponibili almeno cinque radiofarmaci [¹⁸F] FDG, prodotti industrialmente e dotati di codice AIC, che sono stati autorizzati, successivamente all'emanazione del decreto citato, con procedura di mutuo riconoscimento.

I radiofarmaci sperimentali

Il mondo della medicina nucleare è in rapida evoluzione, grazie anche alla disponibilità di nuove molecole e alla scoperta di approcci terapeutici innovativi. Le nuove sostanze vengono introdotte come IMP, e possono essere utilizzate per la sperimentazione clinica sull'uomo solo se autorizzate secondo le previsioni del d.lgs. 6 novembre 2007, n. 200.

Ci si trova di fronte ad un IMP quando la preparazione radiofarmaceutica prescritta è a base di un principio attivo che non è descritto in una monografia della Farmacopea

europea o della Farmacopea nazionale di uno Stato membro e/o che non rientra nei casi previsti dalla legge 94/1998. Esso, cioè, non è contenuto in medicinali già prodotti industrialmente e il cui commercio è già stato autorizzato in Italia o in un paese comunitario.

L'impiego di un IMP per una sperimentazione di tipo interventistico e non osservazionale, sia *profit* che *no-profit*, deve essere regolarmente autorizzato. Nel primo caso (*profit*), la sperimentazione è promossa da industrie, società farmaceutiche o strutture private e i risultati ottenuti possono essere utilizzati nello sviluppo industriale del farmaco oppure a fini regolatori o commerciali. Nel secondo caso (*no-profit*), lo studio – da condurre conformemente all'articolo 1 del decreto del Ministro della salute del 17 dicembre 2004 – è finalizzato al miglioramento della pratica clinica e, come tale, è da considerare parte integrante dell'assistenza sanitaria e non finalizzato o utilizzabile per lo sviluppo industriale del farmaco o, comunque, a fini di lucro.

L'articolo 16 del d.lgs. 200/2007 definisce i requisiti che un laboratorio deve possedere per essere autorizzato alla produzione di radiofarmaci sperimentali. Questi IMP devono essere prodotti in conformità alle *Norme di buona preparazione di radiofarmaci in medicina nucleare* e possono essere utilizzati esclusivamente per sperimentazioni *no-profit* e per soggetti in trattamento nella struttura di appartenenza o in una di quelle che partecipano alla medesima sperimentazione multicentrica in Italia; in tal caso, devono essere ceduti senza fini di lucro.

Nel processo di sviluppo dei prodotti medicinali tutte le attività debbono essere conformi ad una serie di regole note come *Good Standard Practice* (GxP): un sistema di qualità che prevede una serie di principi operativi fondamentali per l'analisi della sicurezza ed efficacia clinica e non-clinica, e della qualità nella fabbricazione. Tutti i dati ottenuti in conformità ai requisiti previsti dalla GxP (GMP, GLP e GCP) sono utilizzati per la stesura della documentazione presentata a corredo delle domande di autorizzazione ed entrano a far parte del dossier del medicinale sperimentale o IMPD (*Investigational Medicinal Product Dossier*).

I rischi per la salute

I radiofarmaci sono generalmente considerati sicuri e solo eccezionalmente sono ritenuti causa di reazioni avverse. Questa convinzione, molto diffusa e supportata dal fatto che le quantità somministrate sono realmente molto basse, nasce anche dalla mancata segnalazione di quelle reazioni avverse, spesso minori, che si sono verificate nel corso degli anni, ma che sono state spesso sottovalutate o attribuite ad altre cause. In questa luce può essere letta

l'evidente discrepanza tra i dati rilevati in Gran Bretagna e quelli registrati sia in Italia che in gran parte dell'Unione Europea (rilevazione EANM – European Association of Nuclear Medicine – sulle reazioni avverse, pubblicata nelle pagine azzurre dello *European Journal of Nuclear Medicine* di maggio 2002 e ottobre 2003); tali dati, anche se vecchi di qualche anno, offrono una visione abbastanza realistica della situazione.

Per quanto attiene alla qualità, essa è garantita per tutti i medicinali, e quindi anche per i radiofarmaci, dal rispetto delle GMP che è verificato nel corso delle periodiche ispezioni alle officine di produzione dei radiofarmaci industriali autorizzati o in commercio ai sensi del decreto 13 dicembre 1991; essa è garantita inoltre, per le preparazioni estemporanee, dall'applicazione delle *Norme di buona preparazione dei radiofarmaci in medicina nucleare* che, come già detto, sono entrati definitivamente in vigore il 1 agosto 2009.

Il ruolo degli utilizzatori sanitari

È di fondamentale importanza che i sanitari si adoperino per promuovere e incoraggiare la segnalazione degli eventi avversi sia per i radiofarmaci industriali regolarmente autorizzati sia per quelli "pre-92". A tal fine, ogni struttura dovrebbe mettere in atto procedure idonee a consentire il monitoraggio delle sospette reazioni avverse da radiofarmaci, compresi quelli preparati in ospedale o utilizzati nelle sperimentazioni, quale strumento indispensabile per definire o confermare il rapporto rischio-beneficio.

È altresì indispensabile che sia promossa e incoraggiata l'adeguata conoscenza e la corretta applicazione della normativa sulle sperimentazioni cliniche, che sempre più spesso riguarderà il settore della medicina nucleare. In particolare, segnalando correttamente l'avvio delle produzioni e delle sperimentazioni, in modo da garantire la legittima utilizzazione di questo strumento per favorire lo sviluppo e l'impiego di nuove molecole, nell'assoluta assicurazione di qualità, sicurezza ed efficacia dei nuovi radiofarmaci e nella piena tutela della salute dei pazienti. **bif**

Per approfondire

- AIMN – Notiziario di Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare, n. 3, 2006 – Suppl. preparazione Radiofarmaci.
- Collana Dossier a cura dell'Agenzia Sanitaria Regionale – n. 124 - Indicazioni per l'uso appropriato della FDG-PET in oncologia. Sintesi. Bologna, 2006.
- NCF – Notiziario Chimico Farmaceutico n° 7 – settembre 2008.
- Relazioni del Convegno "I Radiofarmaci: Futuro della Medicina Nucleare" – Istituto Nazionale Tumori di Milano 7 maggio 2009 – Pubblicati sul sito <http://www.aimn.it>