

# CARENZE DI FARMACI: RISCHIO CLINICO E RESPONSABILITÀ



Bari, 27 giugno 2019

## **Carenza dei radiofarmaci: bisogni clinici e strategie risolutive – Analisi dei rischi**

**Monica Santimaria**

**U.O.C. Medicina Nucleare AULSS 8 Berica  
Ospedale S. Bortolo - Vicenza**

# I RADIOFARMACI SONO FARMACI

I radiofarmaci sono stati classificati come medicinali nel 1991 a seguito della pubblicazione del D.Lgs. 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*.

# Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219

## TITOLO I

### DEFINIZIONI

#### Art. 1.

*Ai fini del presente decreto, valgono le seguenti definizioni:*

*e) **radiofarmaco***: qualsiasi medicinale che, quando è pronto per l'uso, include uno o più radionuclidi (isotopi radioattivi) incorporati a scopo sanitario

*f) **generatore di radionuclidi***: qualsiasi sistema che include un radionuclide progenitore determinato da cui viene prodotto un radionuclide discendente che viene quindi rimosso per eluizione o con qualsiasi altro metodo ed usato in un radiofarmaco

*g) **kit***: qualsiasi preparazione da ricostituire o combinare con radionuclidi nel radiofarmaco finale, di solito prima della somministrazione

*h) **precursore di radionuclidi***: qualsiasi altro radionuclide prodotto per essere utilizzato quale tracciante di un'altra sostanza prima della somministrazione

- 1. Radiofarmaci già pronti per l'uso** (es. capsule di I-131, radiofarmaci di produzione industriale in soluzione iniettabile)
- 2. Radiofarmaci ottenuti *in loco* per mezzo di kit** (kit per la marcatura con Tc-99m)
- 3. Radiofarmaci prodotti nelle medicine nucleari attraverso manipolazioni complesse come formule magistrali o officinali: preparazioni estemporanee** (es. radiofarmaci PET, marcatura di cellule autologhe)



# CHE COSA SONO I RADIOFARMACI E COME FUNZIONANO?

I **radiofarmaci sono molecole** che contengono al loro interno un radionuclide (un atomo radioattivo) e possono essere utilizzati sia a scopo diagnostico che terapeutico.

Un radiofarmaco è costituito da due componenti: il carrier, ossia una molecola con funzioni biologiche di trasporto, ed il nuclide radioattivo.

L'uno è indispensabile all'altro: infatti il primo consente di veicolare il radionuclide fino a raggiungere l'organo o l'apparato di interesse, mentre il secondo permette, attraverso l'uso di strumentazione adeguata, di seguire la distribuzione nell'organismo del radiofarmaco, valutarne l'affinità per gli organi bersaglio e "osservare" le variazioni delle funzioni biologiche e cellulari.

I **radiofarmaci 'diagnostici'** permettono quindi di **capire esattamente dov'è localizzata la patologia** e qual è il suo comportamento biologico, fornendo le basi ad es., per impostare il successivo trattamento terapeutico del paziente.

Ma la proprietà del radiofarmaco di fissarsi specificamente alle cellule tumorali può essere sfruttata anche a scopo terapeutico. Basta infatti sostituire il radionuclide "diagnostico" con un radionuclide che emetta radiazioni corpuscolari che abbiano effetto letale solo per le cellule con cui vengono a contatto; in questo modo **il radiofarmaco veicola l'agente terapeutico** specificamente nella sede di malattia, esplicando la sua 'azione tumoricida'.



# ESEMPI DI IMPIEGHI DI RADIOFARMACI

## **Neurologic Applications:**

Stroke  
Alzheimer's Disease  
Demonstrate Changes in AIDS Dementia Evaluate Patients for Carotid Surgery Localize Seizure Foci  
Evaluate Post Concussion Syndrome Diagnose Multi-Infarct Dementia

## **Orthopedic Applications:**

Identify Occult Bone Trauma (Sports Injuries)  
Diagnose Osteomyelitis  
Evaluate Arthritic Changes and Extent  
Localize Sites for Tumor Biopsy  
Measure Extent of Certain Tumors  
Identify Bone Infarcts in Sickle Cell Disease

## **Cardiac Applications:**

Coronary Artery Disease  
Measure Effectiveness of Bypass Surgery Measure Effectiveness of Therapy for Heart Failure  
Detect Heart Transplant Rejection  
Select Patients for Bypass or Angioplasty  
Identify Surgical Patients at High Risk for Heart Attacks  
Identify Right Heart Failure  
Measure Chemotherapy Cardiac Toxicity  
Evaluate Valvular Heart Disease  
Identify Shunts and Quantify Them  
Diagnose and Localize Acute Heart Attacks before Enzyme Changes

## **Pulmonary Applications:**

Diagnose Pulmonary Emboli  
Detect Pulmonary Complications of AIDS Quantify Lung Ventilation and Perfusion  
Detect Lung Transplant Rejection  
Detect Inhalation Injury in Burn Patients

## **Renal Applications:**

Detect Urinary Tract Obstruction  
Diagnose Renovascular Hypertension  
Measure Differential Renal Function  
Detect Renal Transplant Rejection  
Detect Pyelonephritis  
Detect Renal Scars

## **Oncology Applications:**

Tumor Localization  
Tumor Staging  
Identify Metastatic Sites  
Judge Response to Therapy  
Relieve Bone Pain Caused by Cancer

## **Other Applications:**

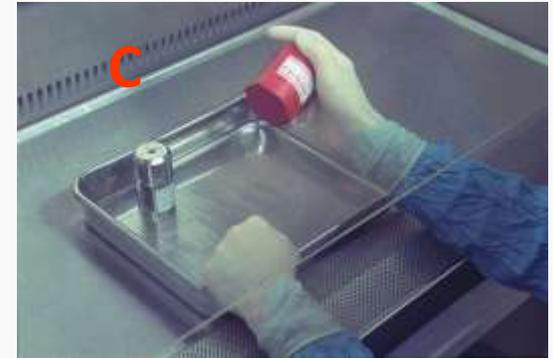
Detect Occult Infections  
Diagnose and Treat Blood Cell Disorders  
Diagnose and Treat Hyperthyroidism (Graves' Disease)  
Detect Acute Cholecystitis  
Chronic Biliary Tract Dysfunction  
Detect Acute Gastrointestinal Bleeding  
Detect Testicular Torsion

- Oltre 10.000 ospedali in tutto il mondo utilizzano radioisotopi in medicina e circa il 90% delle procedure sono diagnostiche.
- Ogni anno vengono eseguite oltre 40 milioni di procedure di medicina nucleare e la domanda di radioisotopi aumenta fino al 5% all'anno.
- Nei paesi sviluppati (il 26% della popolazione mondiale) la frequenza delle procedure diagnostiche di medicina nucleare è dell'1,9% all'anno. Negli Stati Uniti vengono effettuate oltre 20 milioni di prestazioni medico-nucleari all'anno su circa 311 milioni di pazienti, e in Europa, sono circa 10 milioni i pazienti sottoposti a procedure di Medicina Nucleare su 500 milioni di abitanti.
- Il mercato globale dei radiofarmaci è stato valutato pari a circa \$ 4,9 miliardi nel 2017, di cui l'80% è costituito da radioisotopi per uso medico. Ci si aspetta un incremento del 8,9% nel periodo 2018-2026. Il Nord America è il mercato dominante per i radioisotopi diagnostici con quasi la metà del mercato, mentre l'Europa rappresenta circa il 20%.
- Il radioisotopo più comunemente utilizzato nelle procedure diagnostiche è il Tc-99m, che copre circa l'80% di tutte le procedure di medicina nucleare.



# RADIOFARMACI TECNEZIATI

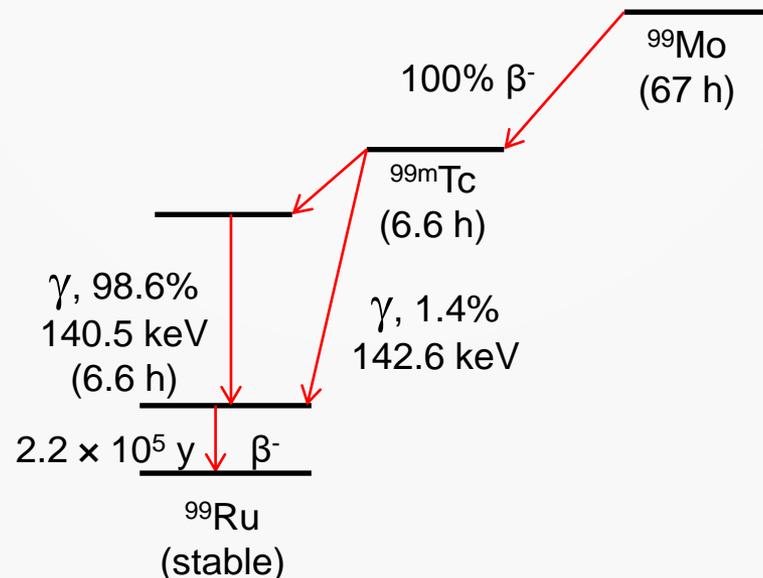
- Si ottengono per marcatura con il radionuclide Tecnezio-99m. Implica sempre almeno **due reazioni chimiche**: riduzione del tecnezio + chelazione (formazione del complesso di coordinazione)
- Può avvenire a  $T_{amb}$  o richiedere **calore**
- Può richiedere **agitazione meccanica**
- Può essere **istantanea** o richiedere tempi di **incubazione** fino a 30 minuti circa
- Controllo di qualità **prima** della somministrazione al paziente



Il  $^{99m}\text{Tc}$  è utilizzato in > 30 milioni di prestazioni/anno (ca 50.000 dosi/giorno).

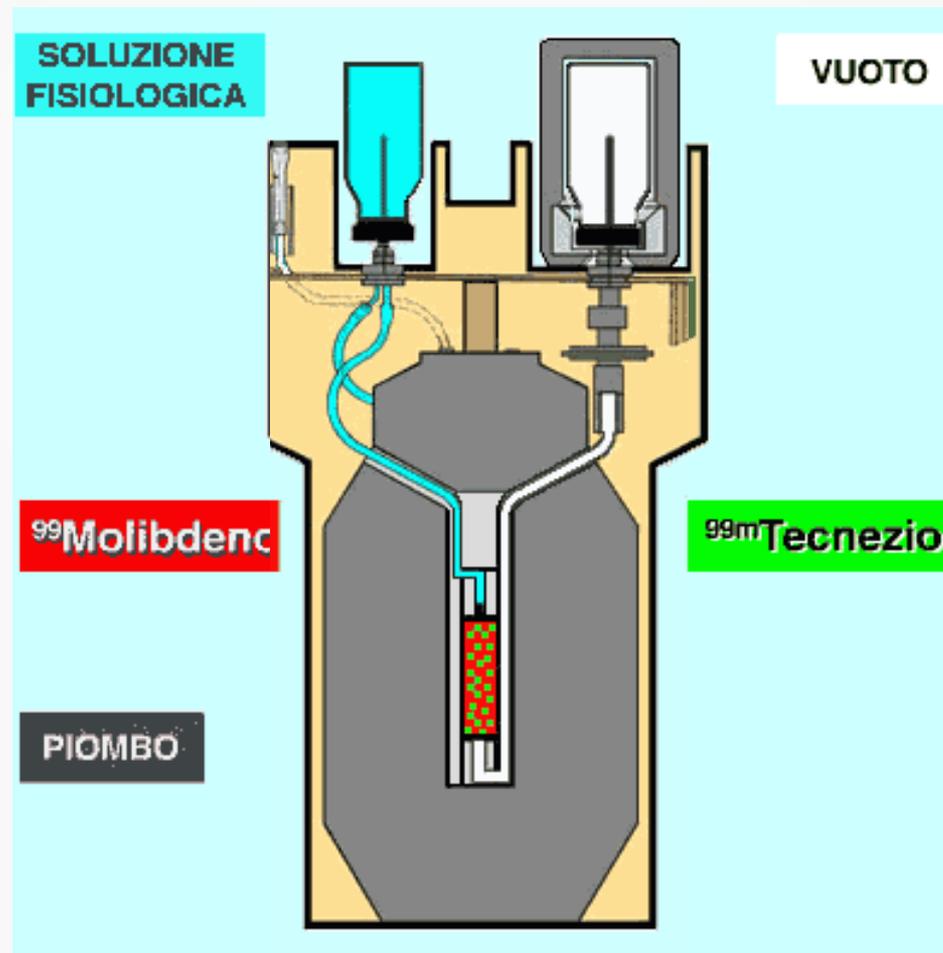
Ciò è dovuto:

- alla semplicità di approvvigionamento dell'isotopo da parte delle Medicine Nucleari (eluizione da generatore portatile)
- all'ampio intervallo di stati di ossidazione del Tecnezio che permette la produzione di una grande varietà di complessi (e quindi di radiofarmaci ...);
- alle favorevoli proprietà fisiche dell'isotopo  $^{99m}\text{Tc}$  ( $E_\gamma = 142\text{keV}$ ,  $t_{1/2} = 6.07$  ore);



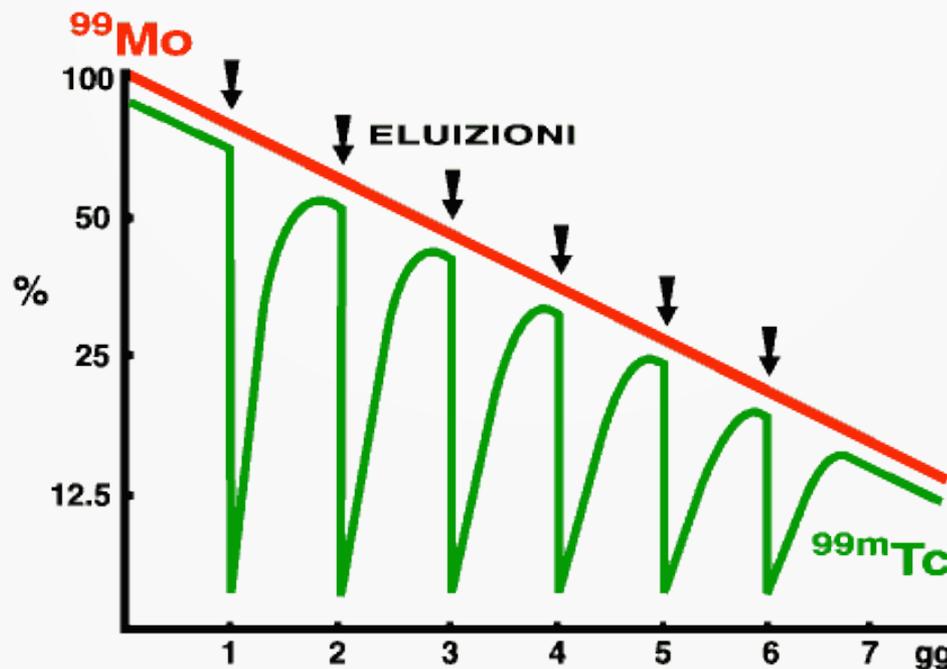
# IL GENERATORE DI Tc-99m

Il Tecnezio-99m è ottenuto per eluizione con soluzione fisiologica di una colonna cromatografica. La fase stazionaria della colonna è costituita da allumina su cui è adsorbito il molibdeno-99 ( $^{99}\text{MoO}_4^{2-}$ ), che decade a tecnezio-99m ( $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ )



# IL GENERATORE DI Tc-99m

Subito dopo l'eluizione, la colonnina contiene quindi solo  $^{99}\text{Mo}$ ; tuttavia, il decadimento continua e così inizia subito a formarsi nuovo  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Il processo di rigenerazione procede con andamento esponenziale e, in circa una emivita (6 ore), si rigenera il 50% del  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , dopo 12 ore il 75% circa e dopo 18 ore il 90% circa. Dopo 4 emivite (24 ore)  $^{99}\text{Mo}$  e  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  raggiungono nuovamente l'equilibrio e il generatore è pronto per essere nuovamente eluito. Ovviamente, poichè nel frattempo il  $^{99}\text{Mo}$  è decaduto, non si otterrà più la stessa quantità di  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  del giorno prima, bensì circa il 70% rispetto ad essa. Il grafico seguente evidenzia l'andamento della concentrazione di  $^{99}\text{Mo}$  e  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  in un generatore, procedendo ad una eluizione al giorno, per una settimana.



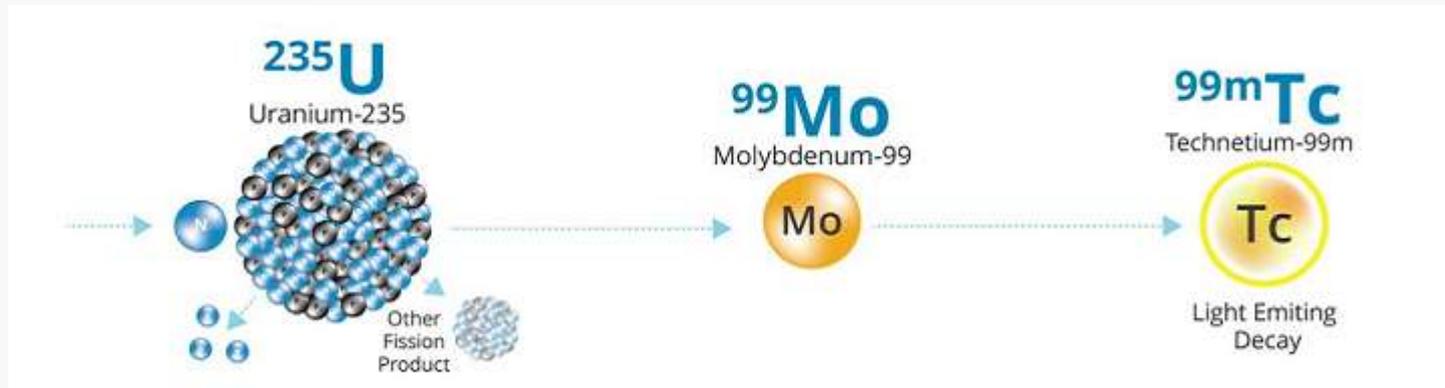


**$^{99m}\text{Tc}$  reigning queen of  
radiopharmaceuticals for Nuclear  
Medicine and hence  $^{99}\text{Mo}$  is the  
queen mother**

# PRINCIPALI METODI DI PRODUZIONE DEL Tc-99m

La produzione di Tc-99m è un processo complesso che origina principalmente dall'irradiazione di bersagli di uranio nei reattori nucleari al fine di produrre molibdeno-99 (Mo-99). L'U-235 altamente arricchito è irraggiato per circa 6–7 giorni in un reattore capace di fornire un flusso di  $1-2 \times 10^{14}$  neutroni  $\text{cm}^{-2}\text{s}^{-1}$ . La fissione dell'uranio produce circa 300 isotopi diversi, molti dei quali sono radioattivi, tra cui il Mo-99.

Il molibdeno-99 viene poi separato dai prodotti di fissione (es. I-131 and Xe-133) fino ad ottenere un prodotto che abbia i requisiti farmaceutici per l'immissione nel mercato ed infine distribuito ai produttori di generatori Mo-99/ Tc-99m.



# La complessità della catena di produzione/distribuzione del Mo-99

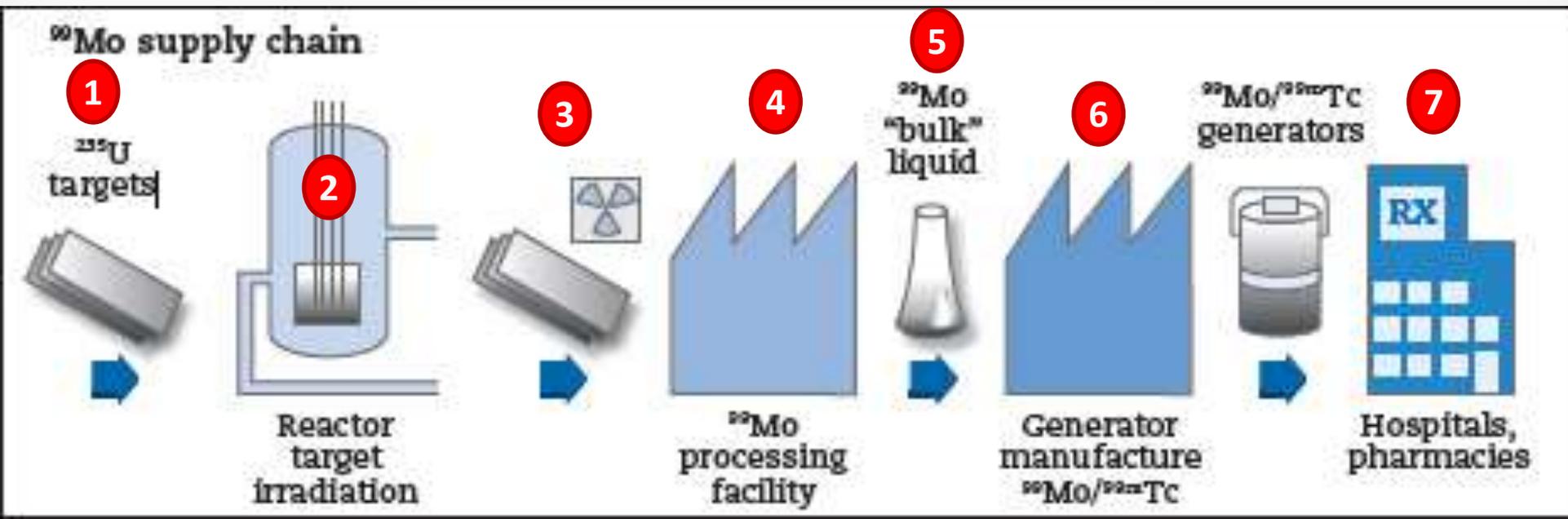
**Fase 1:** l'uranio viene estratto dalle miniere presenti in Russia, Arabia Saudita e Stati Uniti. L'uranio viene inviato negli Stati Uniti per il processo di arricchimento. Pochi paesi attualmente arricchiscono l'uranio, principalmente è monopolio degli Stati Uniti. L'uranio arricchito viene inviato all'unica società al mondo in grado di produrre il Target e il combustibile per i reattori (di cui ha il monopolio).

**Fase 2:** i Target e il carburante sono posti all'interno dei reattori dando inizio così al processo di fissione. Il nucleo di U235 viene irradiato da un neutrone, che di conseguenza ne rompe il nucleo liberando energia e nuovi neutroni che continuano a colpire altri nuclei, dando origine ad una reazione a catena. Questo è il processo di fissione. Il Mo-99 è il risultato del processo di fissione dell'U235.

**Fase 3-4:** il Mo-99 viene posto in contenitori e spedito alle facilities per il processamento, dove avvengono i processi di dissoluzione, filtrazione e acidificazione. Il Mo-99 è finalmente disponibile.

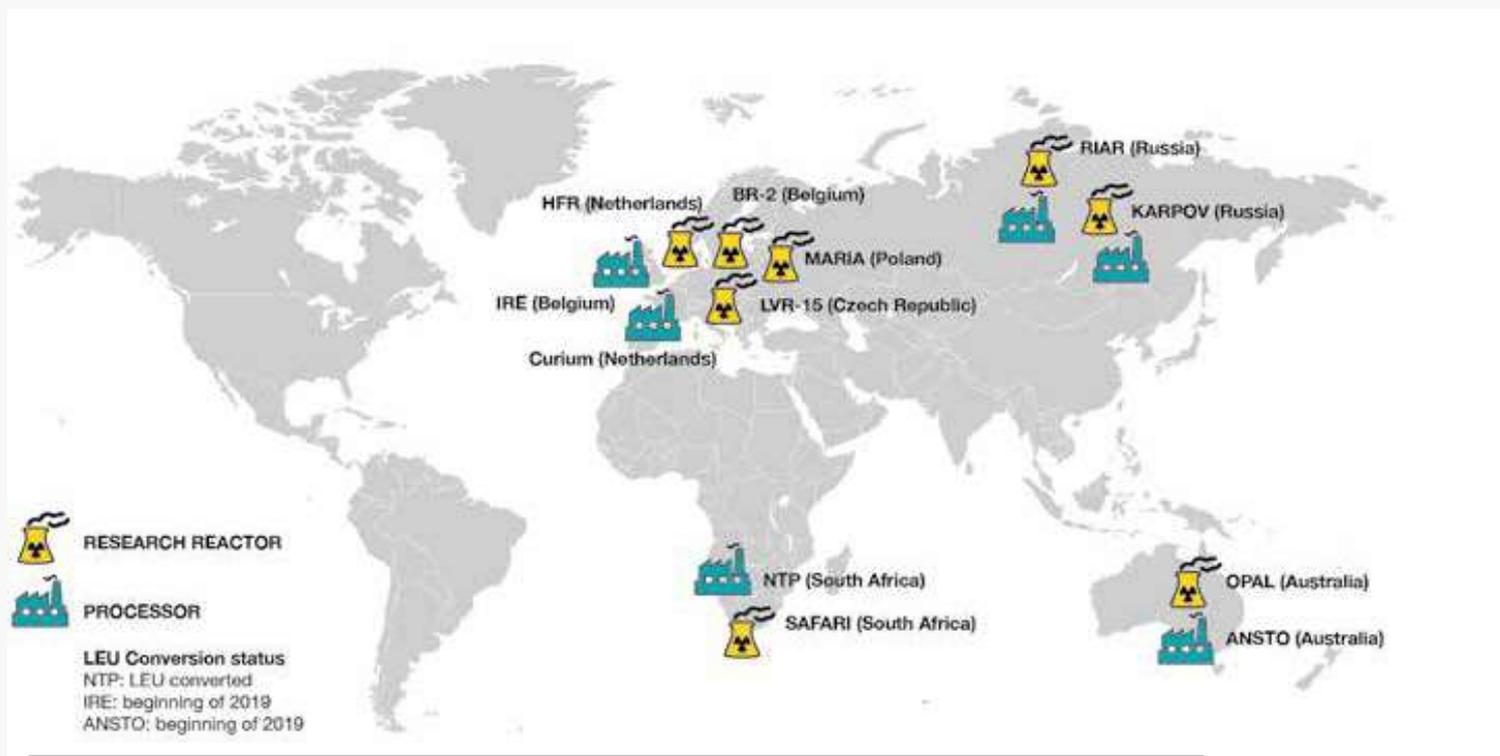
**Fase 5:** il Mo-99 viene spedito dai processori ai produttori di generatori.

**Fase 6-7:** i produttori di generatori inseriscono il Mo-99 nella colonna del generatore e spediscono il prodotto finale agli ospedali.



# Il generatore $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ : un rapido sguardo alla carenza di Mo99

Sono 6 i reattori nel mondo che producono Mo99 di grado farmaceutico!



Name	Location	Market Share
HFR	Netherlands	~27%
Safari-1	South Africa	~13%
BR-2	Belgium	~28%
LVR-15	Czech Rep	~13 %
Maria	Poland	~10 %
Opal	Australia	9%

# CARENZA DI Mo-99

Negli anni 2009-2010 la Medicina Nucleare ha sofferto di un devastante shortage di Mo-99 scatenata dalla interruzione improvvisa nel maggio 2009 del reattore canadese NRU a causa di una perdita di acqua deuterata. Questo reattore copriva quasi per intero il mercato statunitense che a sua volta assorbe circa il 50% della produzione mondiale di molibdeno. La produzione è così shiftata sugli altri quattro reattori, di cui tre situati in Europa (Olanda, Belgio, Francia) e uno in Sud Africa. Ad aggravare la crisi si è aggiunta la chiusura a febbraio 2010 del reattore HFR di Petten (Olanda) per un ciclo di manutenzione programmato da tempo.

Per far fronte a questa situazione di emergenza, le tre principali ditte produttrici di generatori di Tc-99m si sono attivate per assicurare ai propri clienti una fornitura sufficiente per mantenere l'attività clinica bilanciando le forniture fra i vari clienti con il fine di permettere a tutti di lavorare.

Con la riapertura dell'impianto canadese e la fine della manutenzione del reattore di Petten la situazione dell'approvvigionamento è ritornata alla normalità.

**Va però tenuto ben presente che tutti questi reattori hanno un'età che si aggira intorno ai cinquant'anni e che quindi le chiusure programmate e non (per guasti) saranno sempre più frequenti per cui una crisi come quella attuale potrebbe verosimilmente ripetersi negli anni a venire.**

Source: NOTIZIARIO DI MEDICINA NUCLEARE ED IMAGING MOLECOLARE  
Anno VI, n. 3-4 – 2010. La carenza di <sup>99</sup>Mo - <sup>99m</sup>Tc: il punto di vista del radiochimico.  
Marco Chinol



# ALERT: Significant Shortages of Mo-99 Expected in November

November 6, 2018

A significant shortage of Mo-99 is expected for the first half of November.

The NTP facility has not yet been a day shutdown resuming November. The HFR reactor however, production and it is expected week of November. With significant generator/nuclear. The Association Response Team November 6, a MEMBERS: If you posting this information in domestic production



the last year, has planned 11- production shutdown; ing gradually, normal until the agency ate on consider e this t expanding

**If supply cannot meet  
demand.....**

**.... the demand should  
be modified.**

- ✓ **ottimizzazione dell'impiego del generatore** per una più efficiente produzione di Tc-99m
- ✓ **riorganizzazione del lavoro giornaliero** (ferma restando la possibilità di effettuare esami urgenti)
- ✓ **ottimizzazione della dose al paziente**
- ✓ **individuazione di alternative diagnostiche**



# OTTIMIZZAZIONE DELL'IMPIEGO DEL GENERATORE

## Norme di buona preparazione dei radiofarmaci per medicina nucleare

### **A2. Generatore di $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ (molibdeno/tecnezio).**

**Al fine di ridurre la quantità dell'isotopo a lunga vita  $^{99}\text{Tc}$  presente negli eluati, il primo eluato ottenuto da un nuovo generatore non deve essere utilizzato per la preparazione dei radiofarmaci di  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Inoltre, le eluizioni successive devono essere effettuate ad intervalli massimi di 24 ore.**



**E' stato istituito un Gruppo di lavoro composto da AIFA, Associazione Italiana di Medicina Nucleare, SIFO e altri esperti che ha condiviso un protocollo di "Stability in Use" per i generatori  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  .**

**Possibilità di utilizzo del primo eluato del generatore (riportata in RCP)**

Analisi non semplice visto che deve valutare diversi aspetti:

- Aspetti tecnici di produzione
- Equivalenza clinica
- Aspetti regolatori
- Sostenibilità economica

➤ per circa il 60% degli studi cardiologici possono essere considerate le seguenti alternative: scintigrafia con Tallio-201, PET con Rubidio-82, PET con Ammonia N-13, ecocardiografia o elettrocardiografia in condizioni di stress

➤ sospette lesioni ossee: PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG o  $^{18}\text{F}$ -Fluoruro, TAC o risonanza magnetica

➤ sospetto di embolia polmonare: angiografia polmonare.



# CARENZE DI RADIOFARMACI: SOLO Mo-99?



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH

## (radium-223 dichloride) Solution for Injection

<b>Indication</b>	is used to treat adult men with cancer of the prostate when medical or surgical castration does not work, and when the cancer has spread to the bones and is causing symptoms.
<b>Reason for shortage</b>	In September 2014, some batches of [redacted] did not pass routine quality checks and were not released, causing a temporary shortage of the medicine. In order to maintain supply, batches were subsequently released after additional visual checks and removal of affected vials. As an additional precaution, [redacted] product from these batches had to be filtered before use. The causes of the quality problems have now been addressed by the company and filtration before use is no longer required.
<b>Member States affected</b>	All EU Member States where [redacted] was previously available.
<b>Information to healthcare professionals</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Letters from the company have been sent out to healthcare professionals informing them that the problems have been addressed and normal production has resumed.</li><li>[redacted] should no longer be filtered before administration and the shortage situation is resolved.</li><li>Additional advice may be available from the <a href="#">national competent authority</a>.</li></ul>
<b>Information to patients</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Problems with the supply of [redacted] have now been resolved.</li><li>The clinic should not filter [redacted] before giving it to a patient.</li><li>Patients who have any questions should speak to their doctor.</li><li>Additional advice may be available from the <a href="#">national competent authority</a>.</li></ul>
<b>Status</b>	Resolved
<b>Date of publication</b>	28 April 2015

## Comunicazione concordata EMA-AIFA su carenza Radio-223 dicloruro (06/11/2014)

• Lotti di [redacted] prodotti di recente non hanno superato i controlli di qualità routinari poiché è stata riscontrata la presenza di piccole particelle fibrose. Il prodotto interessato da questo problema non è stato rilasciato per la distribuzione. Ciò ha determinato una carenza temporanea del farmaco per cui è stata in precedenza distribuita ai medici specialisti coinvolti nel trattamento con [redacted] una Nota Informativa Importante.

• E' stata concordata una procedura temporanea di rilascio dei lotti con controlli aggiuntivi del prodotto al fine di poter rendere disponibile [redacted] ai pazienti il più rapidamente possibile. Fino a quando la normale distribuzione non riprenderà, la priorità deve essere data ai pazienti che risultano già in trattamento.

• Come misura precauzionale, [redacted] deve essere filtrato prima della somministrazione ai pazienti, seguendo le istruzioni per la filtrazione riportate di seguito. Questa temporanea procedura di filtrazione deve essere effettuata nel reparto di medicina nucleare della Sua struttura ospedaliera.

# CARENZE DI RADIOFARMACI: KIT

All'inizio di quest'anno, viene comunicata dal titolare di AIC **una carenza del kit a base di mebrotfenina** dovuta a problemi del sito di produzione.

Il radiofarmaco è utilizzato per lo studio del fegato e delle vie biliari.

Il titolare suggerisce prodotti e metodiche alternative per lo studio della funzionalità delle vie epatobiliari

## Prodotti

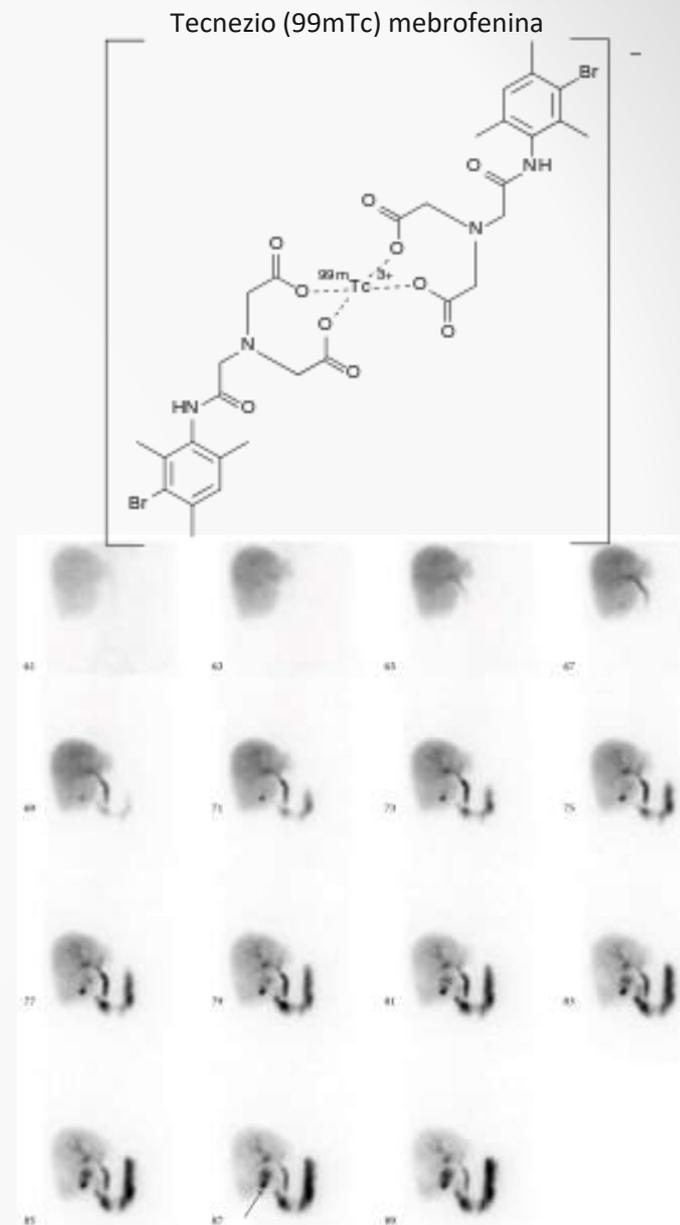
1) Disofenina (DISIDA, acido 2,6-diisopropylacetanilido iminodiacetico) marcato con  $^{99m}\text{Tc}$

2) Complesso acido dietriamminopentacetico galattosile-albumina sierica umana marcato con  $^{99m}\text{Tc}$

**Si invita a verificare con l'Autorità Regulatoria locale l'autorizzazione alla commercializzazione di tali prodotti e la relativa disponibilità.**

**Metodiche diagnostiche alternative alla scintigrafia con mebrotfenina:**

TC volumetrica

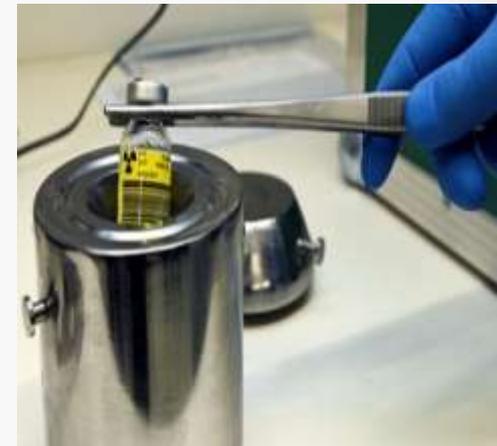


Spandimento biliare rilevato alla scintigrafia dopo un intervento di colecistectomia

# CARENZA DI MEBROFENINA: IL PROBLEMA DEI PRE '92

A seguito della pubblicazione del D.Lgs. 29 maggio 1991, n. 178 con il successivo decreto ministeriale del 13 dicembre 1991 (“Disposizioni su radiofarmaci e allergeni”) sono state 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 54 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 (**radiofarmaci pre '92**).



# Allegato al D.Lgs. 178/91

ELENCO DI CUI ALL'ART. 1, COMMA 1

ALLEGATO

RADIOPHARMACEUTICALS SELECTED FOR A COORDINATED EUROPEAN REVIEW OF EXISTING PRODUCTS

RADIOPHARMACEUTICALS	GENERATORS	LABELLING KITS	PRECURSORS
P-32 Na-PHOSPHATE inj	Kr-81m GENERATOR	Tc-99m ALBUMIN	Cr-51 Na-CROMATE
Ca-47 CHLORIDE inj	Tc-99m GENERATOR	Tc-99m MAA	In-111 OXINATE
Cr-51 EDTA inj		Tc-99m MICROSPHERES	
Co-57 CYANOCOBALAMIN inj		Tc-99m DMSA	
Co-58 CYANOCOBALAMIN inj		Tc-99m DTPA	
Fe-59 CITRATE inj		Tc-99m GLUCONATE	
Ga-67 CITRATE inj		Tc-99m GLUCEPTATE	
Se-75 BILE SALT capsules		Tc-99m PYROPHOSPHATE	
Y-90 COLLOIDS inj		Tc-99m MDP	
In-111 CHLORIDE inj		Tc-99m HDP	
In-111 DTPA inj		Tc-99m DPD	
I-123 Na-IODIDE solution or caps Inj		Tc-99m SULPHUR COLLOID	
I-123 MIBG inj		Tc-99m Re-SULPHIDE COLLOID	
I-123 IPPURATE inj		Tc-99m Sb-SULPHIDE COLLOID	
I-125 ALBUMIN inj		Tc-99m TIN COLLOID	
I-125 HIPPURATE inj		Tc-99m PTP	
I-125 FIBRINOGEN inj		Tc-99m PHYTATE	
I-131 Na-IODIDE solution or caps Inj		Tc-99m ALBUMIN MICROCOLLOID (nm)	
I-31 HIPPURATE inj		Tc-99m ALBUMIN MICROCOLLOID (µm)	
I-131 ALBUMIN inj		Tc-99m HIDA	
I-131 NORCHOLESTEROL inj		Tc-99m DISIDA	
I-131 MIBG inj		Tc-99m EIDA	
Xe-133 XENON inj, gas		Tc-99m IODIDA	
Tl-201 CHLORIDE inj		Tc-99m MEBROFENINE	
		Tc-99m Sn-MDP (cell labelling)	

# CARENZA DI MEBROFENINA: IL PROBLEMA DEI PRE '92

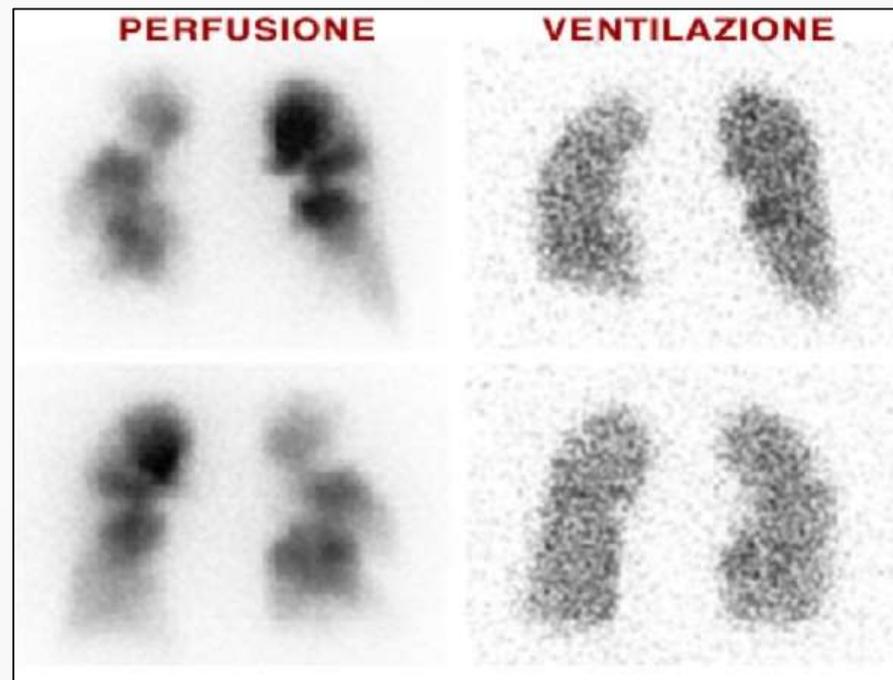
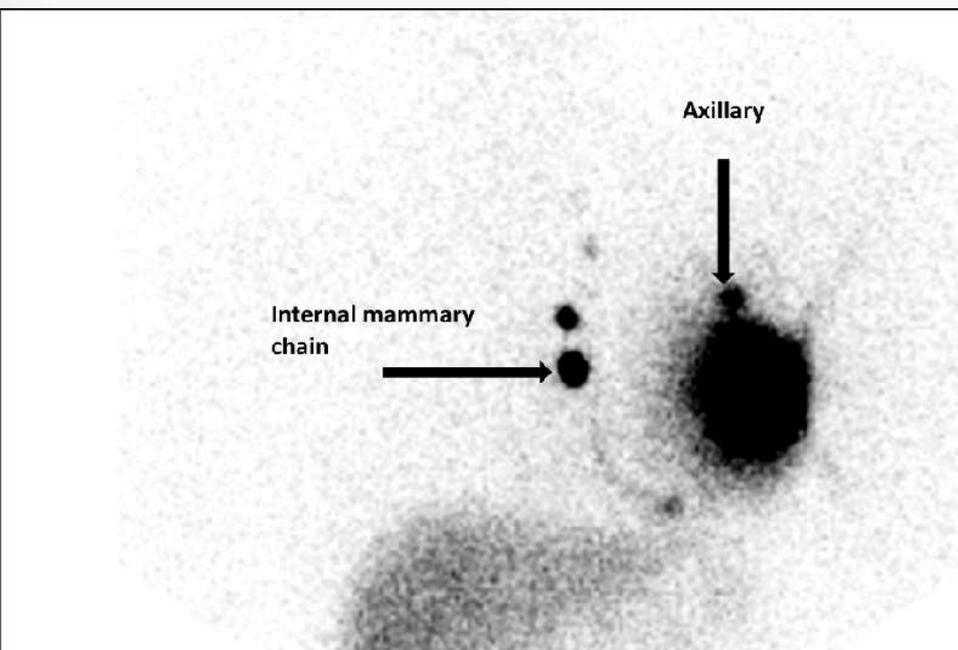
- ❑ Non sono disponibili in Italia radiofarmaci con AIC analoghi a mebrotfenina o comunque utilizzabili per le medesime indicazioni
- ❑ Seppur carente, il medicinale non è stato inserito nell'**Elenco dei medicinali temporaneamente carenti di AIFA**, che non ha potuto adottare gli usuali provvedimenti di rilascio dell'autorizzazione all'importazione alle strutture sanitarie o al titolare di AIC.
- ❑ I centri hanno effettuato un'analisi delle alternative terapeutiche autorizzate in EU e richiesto il Nulla Osta all'importazione agli Uffici di Sanità Marittima e di Frontiera (USMAF) del Ministero della Salute.
- ❑ **Ad oggi, la carenza del kit a base di Mebrotfenina non si è ancora risolta!!!**



# CARENZE DI RADIOFARMACI: KIT A BASE DI AGGREGATI DI ALBUMINA

Da inizio anno risultano carenti alcuni prodotti a base di colloidi di albumina :

- Macroaggregati di albumina per la marcatura con  $^{99m}\text{Tc}$  con indicazioni nella scintigrafia polmonare di perfusione e, come indicazione secondaria per fleboscintigrafia
- Nanocolloidi di albumina per la marcatura con  $^{99m}\text{Tc}$  con utilizzati prevalentemente per la rilevazione del linfonodo sentinella nel:
  - Melanoma maligno
  - Carcinoma mammario



Rilevazione del linfonodo sentinella con nanocolloidi marcati con  $^{99m}\text{Tc}$

scintigrafia polmonare con macrocolloidi marcati con  $^{99m}\text{Tc}$



Per i kit a base di nanocolloidi di albumina sono disponibili radiofarmaci analoghi con AIC nazionale...

.... **ma** ....

### Radiofarmaco carente

Somministrazione sottocutanea:

**Linfoscintigrafia**

- La linfoscintigrafia convenzionale per verificare l'integrità del sistema linfatico e differenziare fra ostruzioni linfatiche e venose.
- Scintigrafia e rilevazione intraoperatoria del **linfonodo sentinella (SLNS)** per biopsia radioguidata nel **melanoma, nel carcinoma mammario**, nel carcinoma del pene, nel carcinoma squamocellulare del cavo orale, nel carcinoma della vulva.

somministrazione endovenosa:

- Visualizzazione del midollo osseo (il prodotto non è adatto per lo studio dell'attività emopoietica del midollo osseo)
- Visualizzazione di processi infiammatori in aree diverse da quelle addominali.

### Alternative disponibili

Somministrazione sottocutanea:

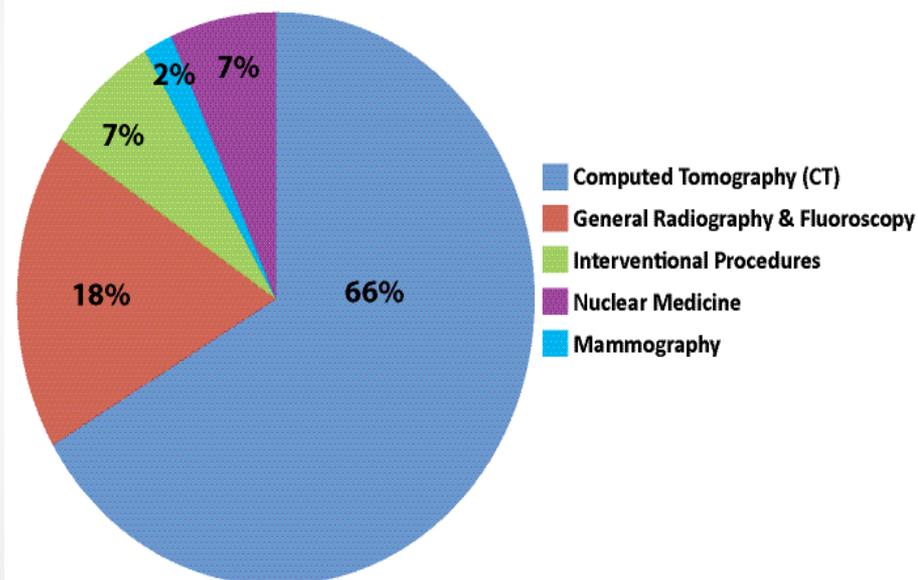
- Linfoscintigrafia per dimostrare l'integrità del sistema linfatico e differenziare fra ostruzioni linfatiche e venose
- Rilevazione del linfonodo sentinella nel:
  - **Melanoma maligno**
  - **Carcinoma mammario**



**del radiofarmacista...**

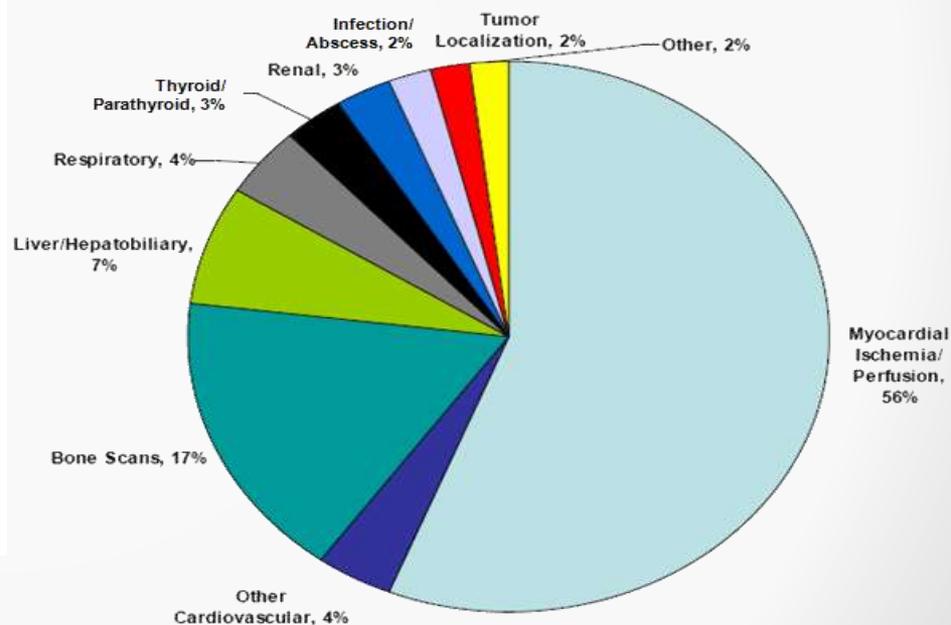
Il numero delle procedure di imaging medico-nucleare è aumentato di sette volte negli ultimi 25 anni e il mercato dei radiofarmaci è destinato a crescere del 8,7% fino al 2023

Ripartizione delle procedure diagnostiche



Source: <http://www.arpana.gov.au>

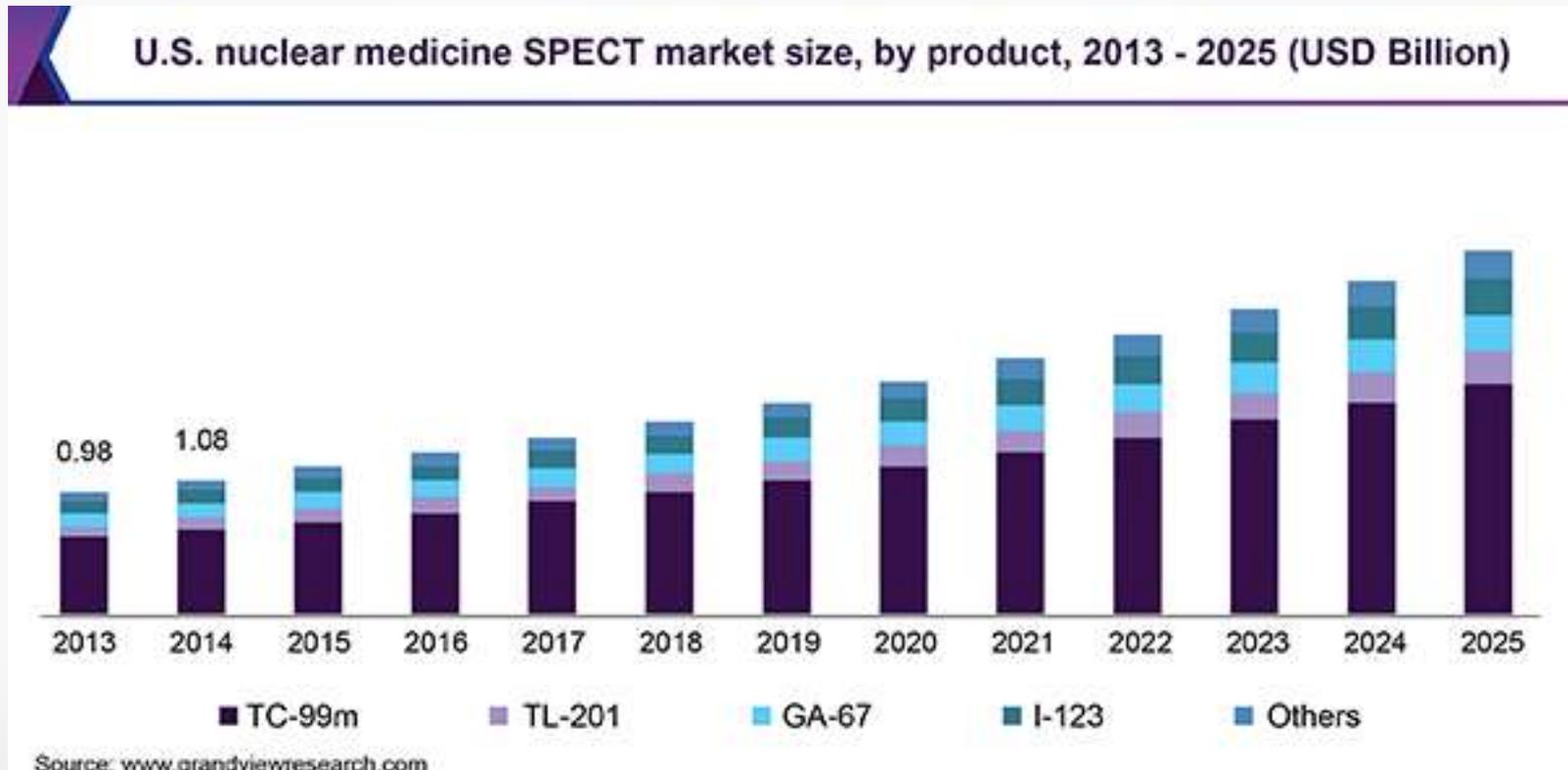
Source: Natural Resources Canada, 2009.



Procedure medico-nucleari in cui si utilizza Tc-99m

**Nel mercato globale dei radiofarmaci il Tecnezio-99m è identificato come il radioisotopo chiave.**

Si stima che le procedure diagnostiche basate sull'uso del Tc-99m aumenteranno di oltre il 15% nei mercati maturi europei, così come in quelli di Nord America, Giappone, Repubblica di Corea e Oceania tra il 2010 e il 2030, tuttavia la carenza di colonne Mo-99/Tc-99m rappresenta una minaccia per questo settore.



*Source: Nuclear Medicine Market Size, Share & Trends Analysis Report By Product (Diagnostics, Therapeutics), By Application, By Region (North America, APAC, Europe), And Segment Forecasts, 2018 - 2025*

# LA MEDICINA NUCLEARE PUÒ EVITARE UN'ALTRA CARENZA DI Mo-99?

## ❑ Reattori in Europa in supporto a quelli chiusi

- I reattori ed i processori attuali hanno incrementato la produzione, per coprire le chiusure del reattore canadese (NRU)
- Il nuovo reattore della Germania (FRMII) sarà pronto nel 2020
- Il nuovo reattore della Francia (JHR) sarà pronto nel 2023
- I nuovi reattori Pallas e Myrra del Belgio e Paesi Bassi (in sostituzione di BR2/HFR) sono attualmente in fase di discussione per motivi di investimento ed economici.

## ❑ Nuovi reattori nei mercati emergenti

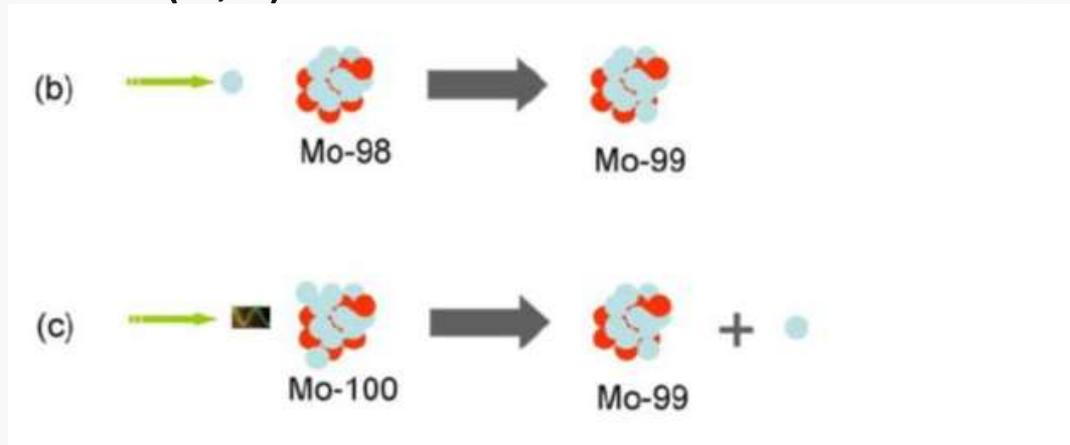
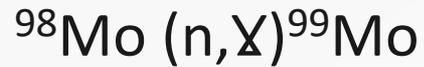
- Brasile, Argentina, Cina, Corea, Romania stanno lavorando a un nuovo progetto di reattore, principalmente per soddisfare le esigenze locali.

## ❑ Tecnologie alternative alla fissione di Mo-99 (“produzione domestica”)

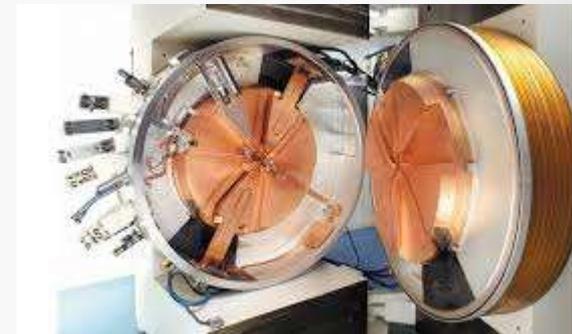
- Sono presenti 16 progetti per migliorare la disponibilità del Mo-99 per il territorio degli Stati Uniti sponsorizzati dal Dipartimento dell’Energia degli Stati Uniti.
- **Il Progetto MOLY:** l’Agenzia ENEA intende attivare una produzione di tecnezio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) attraverso l’irraggiamento neutronico nel reattore di ricerca TRIGA RC-1 Casaccia, di target di molibdeno al fine di proporre una risposta italiana alla carenza di questo fondamentale radioisotopo nella diagnostica medico-nucleare
- **Il progetto LARAMED:** produzione con ciclotrone di Tc-99m nei laboratori INFN di Legnaro

# METODI DI PRODUZIONE ALTERNATIVI DEL Mo-99 E DEL Tc-99m

- ➔ Il Mo-99 può essere prodotto anche per irraggiamento di nuclei di Mo-98 o Mo-100 tramite acceleratori :



- ➔ Il Tc-99m può essere prodotto in ciclotrone per irraggiamento di nuclei di Mo100



# CARENZE RADIOFARMACI: QUALI PROBLEMI?

- ❑ Nonostante le previsioni di crescita, il mercato dei radiofarmaci costituisce un settore molto limitato del mercato globale dei farmaci nel 2006

*“Il Budget per detta spesa nella finanziaria 2006, si aggira intorno ai 20.000 milioni di Euro, con un carico per il Servizio Sanitario di circa il 70%.  
Il mercato dei prodotti per la Medicina Nucleare si aggira intorno ai 37 milioni di Euro.*

*Il mercato dei mezzi di contrasto per la radiologia si aggira intorno ai 100 milioni di Euro.*

*Queste cifre sono indicative di molti atteggiamenti, soprattutto da parte dell'industria...”*

**Da Il Libro Bianco della Medicina Nucleare in Italia, 2006**

- ❑ Per i kit, molti prodotti non sono più disponibili sul mercato nazionale (a causa della scarsa redditività) e i titolari di AIC in Europa (pochi!!) non sono incoraggiati alla registrazione nel nostro paese.
- ❑ Non sono da escludere in futuro nuove carenze di radioisotopi e radiofarmaci “emergenti” (radiofarmaci per teranostica)

# La nuova sfida per il settore dei radiofarmaci: Teranostica e Medicina personalizzata

Uso delle informazioni di imaging per la definizione del miglior iter terapeutico per ogni singolo paziente.

*Bentzen, Lancet Oncol 2005; 6: 112-17*



Editorial

*Mol Imaging Radionucl Ther 2018;27:1-2 DOI:10.4274/mirt.30502*



## The Evolving Role of Nuclear Medicine and Molecular Imaging: Theranostics and Personalized Therapeutic Applications

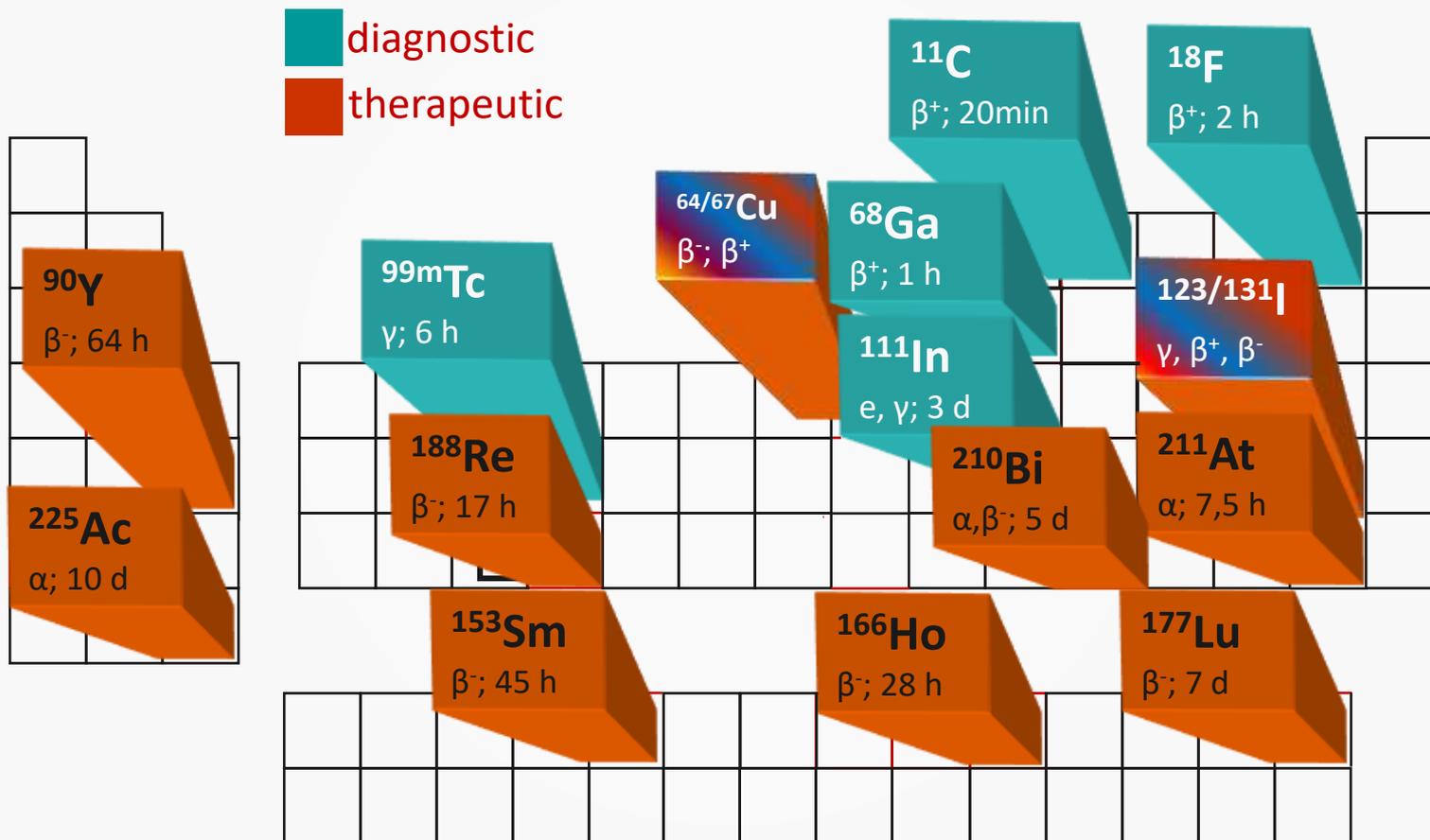
Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntülemenin Gelişen Rolü: Teranostikler ve Kişiselleştirilmiş Tedavi Uygulamaları

© M. Fani Bozkurt<sup>1</sup>, © Zehra Özcan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe University Medical School, Department of Nuclear Medicine, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Ege University Medical School, Department of Nuclear Medicine, İzmir, Turkey

# Suitable Radionuclides in Radiopharmacy



Courtesy of prof. Roger Shibli, Center for Radiopharmaceutical Science Therapeutics Technologies ETHZ

# Possibili soluzioni?



Esistono una serie di problemi al di fuori dei Quality Issues, che hanno contribuito e contribuiscono alle carenze di radiofarmaci, compresa l'incapacità di aumentare la produzione quando un concorrente lascia il mercato.

- L'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OCSE) ha stilato un rapporto sulla situazione della produzione degli isotopi a fini medici (in particolare il Mo-99) e sugli investimenti necessari per mantenere una fornitura affidabile e sostenibile. In generale l'irradiazione nei reattori per la produzione di Mo-99 è stata eseguita finora sulla base del principio che il reattore fosse comunque in funzione, ma il costo per questa specifica operazione non copriva del tutto i costi reali. In caso di investimenti in nuovi reattori di potenza maggiore, gli investimenti pubblici e privati possono essere fatti solo partendo dall'idea che il costo totale dell'operazione sia coperto dal prezzo del Mo-99. **Ciò comporterà un ulteriore aumento del costo del Mo-99 e, quindi, probabilmente, dei generatori di tecnezio.**
- Nel caso dei kit, ci sono anche elementi operativi come la capacità di progettare catene di approvvigionamento prevedibili, flessibili e catene di fornitura in grado di reagire rapidamente a incrementi e/o a problemi con specifici siti di produzione.

CONTATTI

e-mail: [monica.santimaria@aulss8.veneto.it](mailto:monica.santimaria@aulss8.veneto.it)



Grazie!