

Reconocimiento de los productos radiofarmacéuticos como medicamentos

Rev. O.F.I.L. 2014, 24;1:42-47

MALLOL J

Doctor en Farmacia. Especialista en Radiofarmacia y en Farmacia Industrial y Galénica.
Academia Iberoamericana de Farmacia

Conferencia pronunciada en el V Congresso da Associação Iberoamericana das Academias de Farmácia (AIAF) celebrado en São Paulo (Brasil) del 6 al 8 de octubre de 2013

Resumen

Cuando empezaron a utilizarse los productos radiofarmacéuticos en numerosos países no se consideraron como medicamentos. Sin embargo, la tendencia actual es extender en todos los países la consideración de medicamentos a estos productos y someterlos a las disposiciones que regulan a los medicamentos, aunque con algunas particularidades, por lo que algunos países iberoamericanos deberán abordarlo en un futuro próximo.

Los productos radiofarmacéuticos son cuatro tipos de productos diferentes (radiofármacos listos para su uso, generadores de radionúclidos de semiperíodo corto, radionúclidos precursores, y equipos reactivos para la preparación extemporánea de radiofármacos tras su marcaje isotópico), todos con la misma consideración sanitaria aunque sólo los radiofármacos se administran al paciente, mientras que los otros tres tipos se emplean en la preparación de un radiofármaco pero no se administran directamente al paciente.

La extensión de la consideración de medicamentos a los productos radiofarmacéuticos es un proceso complejo que necesita una adecuación normativa y afecta directa o indirectamente a diversos aspectos relacionados con los productos radiofarmacéuticos, entre los que destacan:

- a. Registro sanitario como medicamentos.
- b. Fabricación y comercio de productos radiofarmacéuticos.
- c. Investigación y utilización clínica de radiofármacos, desarrollando las necesarias Unidades de Radiofarmacia.
- d. Formación especializada en Radiofarmacia.

Este proceso de regularización de los productos radiofarmacéuticos ya ha sido realizado en la Unión Europea y la experiencia adquirida puede ser aprovechada por los países iberoamericanos que necesiten abordar el mismo cambio.

Palabras clave: *Radiofármacos, procedimiento de registro, Unidad de Radiofarmacia.*

Correspondencia:

Dr. J. Mallol
IBA Molecular Spain
Avda. Dr. Severo Ochoa, 29
28100 Alcobendas (Madrid)
Correo electrónico: jesus.mallol@gmail.com

Recognition of radiopharmaceutical products as drugs

Summary

Radiopharmaceutical products were not considered as drugs in many countries when these products were introduced in the clinical practice. However, the current trend is to recognize them as drugs in all countries, being submitted to the pharmaceutical rules governing medicinal products, although with some particularities due to their special nature. Thus several Iberoamerican countries should tackle this problem in depth in a short time.

Radiopharmaceutical products comprise four different types of products (radiopharmaceutical ready to use, generators of short half-life radionuclides, radionuclide precursors and cold kits), all of them with the same legal status as drugs although only radiopharmaceuticals are administered to the patients, while the other products are intended for the extemporaneous preparation of radiopharmaceuticals but not to be administered to the patients.

The extension of the legal status as drugs to radiopharmaceutical products is a very complex process which needs a legal regulation directly or indirectly affecting to different aspects related to radiopharmaceutical products, such as:

- a. Registration process as drugs.
- b. Manufacturing, marketing and distribution of radiopharmaceutical products.
- c. Clinical investigation and clinical use of radiopharmaceuticals, including the required Radiopharmacy Units in hospitals.
- d. Postgraduate specialized education in Radiopharmacy.

This recognition of radiopharmaceutical products as drugs has already carried out in the European countries and the experience raised from it could be take particular advantage by those Iberoamerican countries needing to do this change.

Key Words: Radiopharmaceuticals, registration procedure, Radiopharmacy Unit.

1. Introducción

Según el concepto clásico, un medicamento es una sustancia dotada de actividad terapéutica; es decir, que los medicamentos son sustancias con propiedades curativas.

Por otra parte, los radiofármacos son preparaciones radiactivas que se administran al paciente normalmente con fines diagnósticos, inicialmente de forma muy experimental, lo que unido a que normalmente carecen de actividad farmacológica clásica condujo frecuentemente a que en sus orígenes los radiofármacos no fueron considerados como medicamentos. En algunas ocasiones su consideración fue la de reactivos de diagnóstico, a pesar de que son productos que se administran directamente al paciente y normalmente por vía intravenosa.

Cuando se hace referencia a los radiofármacos en general, en realidad se está haciendo referencia a cuatro tipos de productos radiofarmacéuticos muy relacionados pero diferentes entre sí; estos productos son:

- Radiofármaco: Cualquier producto que cuando esté preparado para su uso con finalidad terapéutica o diagnóstica contenga uno o más radionúclidos (isótopos radiactivos).
- Generador: Cualquier sistema que incorpore un radionúclido (radionúclido padre) que en su desintegración origine otro radionúclido (radionúclido hijo) que se utilizará como parte integrante de un radiofármaco.
- Equipo reactivo: Cualquier preparado industrial que deba combinarse con el radionúclido para obtener el radiofármaco final.
- Precursor: Todo radionúclido producido

industrialmente para el marcado radiactivo de otras sustancias antes de su administración.

Las características de estos productos están ampliamente descritas y comentadas en la bibliografía de consulta disponible¹.

Como se ve, de los cuatro tipos de productos radiofarmacéuticos solamente los radiofármacos se administran al paciente, mientras que los otros tres (generadores, equipos reactivos y radionúclidos precursores) no se administran directamente sino que se utilizan para preparar de forma extemporánea un radiofármaco que será el que finalmente se administre. No obstante, los cuatro tipos de productos tienen la misma consideración legal.

Los productos radiofarmacéuticos aparecieron a partir de la década de los 50, inicialmente como sustancias de carácter experimental, pero paulatinamente han ido ganando la consideración de medicamentos en todo el mundo.

2. Situación legal en Europa antes de 1989

Ya se ha indicado que los productos radiofarmacéuticos, a pesar de su evidente utilidad clínica, inicialmente no fueron considerados como medicamentos en muchos países. En Europa, además, la primera Directiva comunitaria que estableció la obligatoriedad de registro sanitario para los medicamentos, la Directiva 65/65/CEE², estimaba que tal requisito, aunque adecuado, no resultaba directamente aplicable a los productos radiofarmacéuticos. En consecuencia, hubo países comunitarios en los que los radiofármacos no se consideraban medicamentos (Portugal, España, Italia, Grecia), mientras que en otros sí lo eran y se exigía registro sanitario (Francia, Bélgica, Luxemburgo, Holanda, Reino Unido, Irlanda, Alemania y Dinamarca), aunque en ocasiones este registro era diferente al exigido a los demás medicamentos. Es decir, la situación de un mismo producto podía ser muy diferente en los distintos países, siendo un medicamento registrado en unos y un reactivo no registrado en otros, aunque en todos los casos estaban sujetos a una normativa sobre sustancias radiactivas muy similar en todos los países derivadas de las recomendaciones de la AIEA y de las Directivas de Euratom.

En 1986 se aprobó el Acta Única Europea, uno de los grandes Tratados de la Unión Europea que entre sus fines perseguía la creación de un mercado único, y la disparidad en la consideración legal de algunos productos, entre los que estaban los radiofarmacéuticos, se convirtió en un obstáculo para su comercio interior.

La disparidad fue resuelta extendiendo la aplicación de las Directivas generales sobre medicamentos a los productos previamente excluidos. Fue la Directiva 89/343/CEE³ la que revocó la exclusión de la obligatoriedad de registro de los productos radiofarmacéuticos, los definió como medicamentos, y estableció algunas particularidades para la adaptación del procedimiento general de registro a estos productos.

Las disposiciones de la Directiva 89/343/CEE fueron recogidas por la legislación de todos los países miembros de la CEE en aquel momento, y en consecuencia los radiofármacos existentes en el mercado europeo debieron ser registrados como medicamentos. Esto impulsó las necesarias adaptaciones derivadas de este cambio de consideración en los diferentes ámbitos que se verían afectados.

3. Situación en España antes de 1989

La práctica de Medicina Nuclear se inició en España en la década de 1950, aumentando paulatinamente hasta los años 90 del pasado siglo la presencia de esta práctica clínica⁴. Sin embargo los productos radiofarmacéuticos no tenían en España la consideración legal de medicamentos sino de reactivos de diagnóstico, sin registro sanitario; sí se aplicaba la normativa relativa a las sustancias radiactivas y a la protección radiológica.

Tras la incorporación de España a la CEE en 1986 la legislación comunitaria pasó a ser de obligado cumplimiento, por lo que tras la Directiva 89/343/CEE España incorporó la obligatoriedad del registro de los radiofármacos en la legislación nacional, en la Ley del Medicamento de 1990⁵.

Este cambio en la consideración de los productos radiofarmacéuticos, además, motivó otros cambios en paralelo sobre diversos sectores afectados. Estos procesos paralelos se analizan a continuación.

4. Adaptación de los productos radiofarmacéuticos como medicamentos

Una de las consecuencias de la actual globalización e interrelación entre los países es la tendencia a extender la consideración legal de medicamentos a los productos radiofarmacéuticos. Ya están reconocidos como medicamentos en numerosos países, como los participantes en la Conferencia Internacional de Armonización o ICH (USA, Unión Europea, Japón), Israel, Australia, Canadá, Brasil, etc.; en otros países se está preparando actualmente la normativa detallada para iniciar el registro como medicamentos (Chile) o se ha desarrollado recientemente (Brasil); en otros casos hay ya una normativa para el registro de los radiofármacos aunque no se ha implementado de forma eficaz, o están descritos en la Farmacopea oficial pero no se les exige registro como medicamentos.

La extensión de la consideración de medicamentos a los productos radiofarmacéuticos, y su registro, es un proceso complejo que requiere considerar varios aspectos relacionados con este proceso.

Antes de abordar cualquier país el registro de los productos radiofarmacéuticos es preciso un análisis profundo de la situación para conocer cuántos y cuáles son los productos radiofarmacéuticos en uso antes del registro, así como las firmas fabricantes e importadores y comercializadoras, y los recursos humanos y materiales existentes en Medicina Nuclear y en Radiofarmacia.

El proceso necesita un desarrollo normativo para adaptar la legislación farmacéutica y darle cobertura legal a todos los ámbitos afectados por el registro de los productos radiofarmacéuticos. Estos ámbitos, además del propio registro sanitario como medicamentos, son la fabricación y el comercio de productos radiofarmacéuticos, la definición de Unidades de Radiofarmacia para asumir la gestión y preparación extemporánea de estos medicamentos, y la formación especializada en Radiofarmacia. Esta normativa de carácter farmacéutico no debe invalidar ni interferir en ningún modo con la legislación sobre sustancias radiactivas y de protección radiológica.

4.1. Fabricación y comercio de productos radiofarmacéuticos

Las firmas dedicadas a la fabricación y a la importación y comercialización de productos

radiofarmacéuticos deben adecuarse como firmas fabricantes y comercializadoras de medicamentos, con los mismos requisitos que los demás agentes con esta dedicación. En la fabricación de productos radiofarmacéuticos⁶ hay que aplicar de forma estricta las Normas de Correcta Fabricación de medicamentos (GMP) y atender a las posibles incompatibilidades de funciones previstas en la legislación general del país: fabricación en instituciones reguladoras, en Universidades, etc.

La distribución de productos radiofarmacéuticos deberá adecuarse a la cadena de distribución de medicamentos, y todas las funciones relacionadas deberán quedar sometidas a la inspección farmacéutica.

4.2. Registro de productos radiofarmacéuticos

Para abordar el registro de los productos radiofarmacéuticos es necesario definir previamente en la normativa legal el procedimiento, estableciendo los requisitos y condiciones para realizarlo en forma similar a los demás medicamentos.

Para no causar ninguna alteración en la prestación de Medicina Nuclear será preciso establecer un período transitorio prudencial durante el que se permita la distribución y uso de los productos radiofarmacéuticos comercializados antes de la exigencia de registro mientras que se resuelve el procedimiento⁷. No obstante esta autorización transitoria debe estar bien definida en el tiempo para evitar dilaciones innecesarias en el proceso por parte de las Autoridades Sanitarias.

Los nuevos productos radiofarmacéuticos que soliciten su registro después del cambio normativo deberán cumplir todos los requisitos del registro, sin más excepciones que las previstas en la legislación por motivos técnicos.

4.3. Utilización clínica

El paso a ser medicamentos va a influir notablemente en la utilización clínica de los productos radiofarmacéuticos.

Como ya se ha indicado, tres de los cuatro tipos de productos radiofarmacéuticos no se administran directamente a los pacientes sino que se emplean en la preparación extemporánea de radiofármacos; esto implica que la calidad del radiofármaco final que se administra al paciente no está registrado ni garantizado por ningún fabricante, sino que debe ser garantizado por el profesional que lo prepara y dispensa.

La legislación de los países que tienen registrados estos productos establecen que los radiofármacos de preparación extemporánea no precisan registro si son preparados a partir de productos registrados (equipos reactivos y generadores o precursores) y según las instrucciones dadas por el fabricante del equipo reactivo y aprobadas por las Autoridades Sanitarias, bajo la responsabilidad de un profesional especialmente cualificado en Radiofarmacia. Al estar los radiofármacos de preparación extemporánea descritos en Farmacopea (Eur.Ph., USP), su preparación tiene consideración de preparación oficial o magistral, según los casos.

Además, al existir un expediente de registro los productos radiofarmacéuticos sólo pueden utilizarse en las indicaciones clínicas y en las condiciones autorizadas, excluyéndose las indicaciones no autorizadas salvo mediante el procedimiento de uso compasivo de medicamentos.

Por tanto, la utilización clínica deberá adaptarse a estos requisitos, lo que requiere la participación de un Radiofarmacéutico y la creación de Unidades de Radiofarmacia como entidades responsables de la adquisición, custodia, preparación, control y dispensación de los radiofármacos.

Será necesario establecer legalmente el ámbito de actuación de la Unidad de Radiofarmacia, hospitalaria o centralizada, así como los requisitos y funciones, personal e instalaciones, el procedimiento para su autorización, etc.

4.4. Formación especializada en Radiofarmacia

Los conocimientos necesarios para la correcta preparación y control de radiofármacos no suelen adquirirse durante los estudios de Farmacia, por lo que es necesario abordar una formación de postgrado para capacitar a los profesionales necesarios.

La especialización profesional es un campo concreto de una profesión, con una formación profunda y exhaustiva, oficialmente reconocido por las Autoridades competentes y sancionado con un Título o Diploma oficial, que capacita para una actividad profesional especializada.

Radiofarmacia se ha definido como la aplicación de la práctica farmacéutica al estudio, preparación, control y dispensación de los medicamentos radiofármacos, tanto en su ver-

tiente industrial como hospitalaria. El proceso de especialización puede organizarse básicamente mediante tres modelos de formación: mediante un período de residencia en una Unidad de Radiofarmacia, o mediante cursos modulares de especialización, o mediante un sistema mixto de cursos teóricos y experiencia en la práctica diaria.

El Plan de formación en Radiofarmacia comúnmente aceptado en Europa procede de una Conferencia celebrada en Rotterdam en 1989⁸, e incluye una actividad asistencial en la práctica diaria de Radiofarmacia durante dos años, un Programa teórico para dar un fundamento académico y científico a la experiencia práctica (incluida la capacitación para trabajar con isótopos radiactivos), y la posible rotación por otras Unidades relacionadas (Medicina Nuclear, Farmacia Hospitalaria, Unidades PET, Protección Radiológica, laboratorios industriales, etc.). Como ejemplos pueden citarse el Programa de Radiofarmacia de la European Association of Nuclear Medicine (EANM), o el Programa de Radiofarmacia oficialmente aprobado en España en 1996⁹.

5. Conclusión

Los países en los que los productos radiofarmacéuticos no tienen consideración legal de medicamentos ni registro sanitario deben reconsiderar esta situación según la tendencia global y las recomendaciones de organizaciones internacionales. El proceso es complejo y debe realizarse en todos los aspectos simultáneamente, desde la adecuación legislativa al registro sanitario, la creación de las Unidades de Radiofarmacia, formación especializada en Radiofarmacia, etc.

Dado que el proceso de registro se va a aplicar a productos que ya están en uso en la actividad clínica, será necesario adoptar algunas medidas transitorias para evitar que dicho proceso de registro de los productos radiofarmacéuticos perjudique la actividad clínica.

España realizó el proceso de regularización de los productos radiofarmacéuticos en la década de 1990 en un proceso coordinado con los demás países de la Unión Europea, adquiriendo una valiosa experiencia que ahora puede ser aprovechada por los países iberoamericanos que lo deseen.

Bibliografía

1. Mallol J. Manual de Radiofarmacia. Ed. Díaz de Santos: Madrid; 2008.
2. Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to medicinal products. OJ L 22,9.2.1965.
3. Council Directive 89/343/EEC of 3 May 1989 extending the scope of Directives 65/65/EEC and 75/319/EEC and laying down additional provisions for radiopharmaceuticals. OJ L 142,25.5.1989.
4. Castell M. Historia de la Medicina Nuclear en España. CETIR: Barcelona;1993.
5. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE núm. 306, de 22 diciembre 1990.
6. IAEA. Technetium-99m Radiopharmaceuticals: manufacture of kits. IAEA Technical Reports Series No. 466: Vienna; 2008.
7. Real Decreto 479/1993, de 2 de abril, por el que se regulan los medicamentos radiofármacos de uso humano. BOE núm. 109, de 7 mayo 1993.
8. EANM Task Group on Radiopharmaceuticals. Report and recommendations on the requirements for postgraduate training in radiopharmacy and radiopharmaceutical chemistry 1989. Eur J Nucl Med 1990;17:203-11.
9. Comisión Promotora de Radiofarmacia. Radiofarmacia. Plan de formación de Especialistas y Programa de la Especialización. En: Guía de Formación de Especialistas; Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid; 1996. p. 567-590.