

 Anabel Cortés Blanco*

Radiofármacos PET de uso humano en España: pasado y presente

Artículo publicado en la revista *Seguridad Nuclear*

La referencia para citar este artículo es:

Cortés-Blanco A. Radiofármacos PET de uso humano en España: pasado y presente. *Seguridad Nuclear* 2007;42:28-35.

© Copyright Anabel Cortés Blanco. 2007

División de Farmacología y Evaluación Clínica. Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Campezo 1. 28022, Madrid, España

Reservados todos los derechos. Este artículo está sujeto a copyright. Queda rigurosamente prohibida, sin la autorización escrita de los autores, bajo las sanciones establecidas en las leyes, la reproducción parcial o total de esta obra por cualquier medio o procedimiento (excepto su descarga desde la página web al disco duro del usuario y/o su impresión en papel, siempre y cuando se cite su procedencia y se conserve su integridad), traducción, almacenamiento en un sistema de recuperación, transmisión en forma alguna por medio de cualquier procedimiento, sea éste mecánico, electrónico, de fotocopia, grabación o cualquier otro, la modificación y la distribución de ejemplares mediante alquiler o préstamo público.

Este texto puede ser referenciado siempre que se cite su procedencia.

Las imágenes son propiedad de sus autores.

 **Anabel Cortés Blanco***

Radiofármacos PET de uso humano en España: pasado y presente

Los radiofármacos PET tienen la consideración legal de medicamentos en España desde 1990 y, por tanto, están sometidos al cumplimiento de toda la legislación farmacéutica. Debido a sus peculiares características y a su eficacia en la aplicación en el diagnóstico, las autoridades

sanitarias españolas han considerado necesario autorizar su uso para seres humanos. Este artículo resume las actuaciones que se han realizado hasta el momento en lo referente a la regulación y autorización, y su rápida expansión en el sistema sanitario español.

Tras una breve introducción a la tomografía por emisión de positrones (conocida por su acrónimo inglés PET) y a su implantación en España, se expone la actuación que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha realizado hasta el momento referente a la regulación y autorización como medicamentos de los radiofármacos PET de uso humano. Además, se concreta la situación administrativa de los radiofármacos PET como medicamentos en España.

No se hace referencia a la normativa aplicable a la producción y control de los radiofármacos PET

de uso humano, ni a la situación administrativa de los centros fabricantes de los mismos.

El contenido e información del presente artículo tiene una finalidad exclusivamente divulgativa.

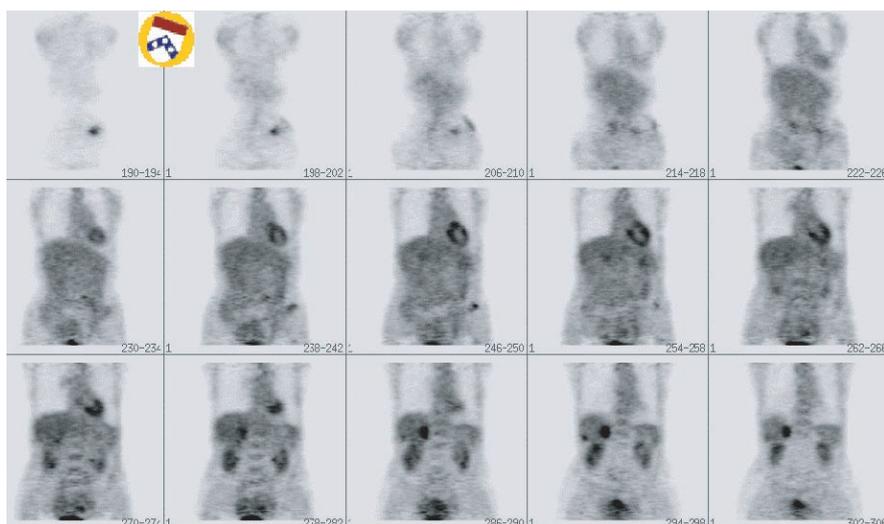
1. Introducción a la tomografía por emisión de positrones

La PET es una técnica que permite obtener imágenes tomográficas y tridimensionales tras la administración de un radiofármaco emisor de positrones (radiofármaco PET). Es posible conseguir imágenes del flujo sanguíneo, consumo de oxígeno, metabolismo de glucosa y proteínas, transporte de aminoácidos, división celular, así como detectar los cambios bioquímicos relacionados con la enfermedad mucho antes de que aparezcan alteraciones anatómicas visualizables.

Esta técnica, conocida desde hace décadas, se utilizó inicialmente sólo en investigación para el estudio de la fisiología humana. Su aplicación clínica se ha producido en los últimos 20 años debido a los avances en los aparatos de detección y la evidencia clínica ha incrementado espectacularmente en pocos años. Utilizada en situaciones para las que ha demostrado utilidad clínica, la PET puede facilitar diagnósticos muy precoces, sustituir a otros métodos diagnósticos y evitar procedimientos invasivos innecesarios.

La técnica PET requiere un sistema de producción del radionucleido emisor de positrones (generalmente un ciclotrón, o un generador en algunos casos), una unidad donde los radionucleidos emisores de positrones se incorporan a moléculas más complejas para así obtener un radiofármaco PET, una cámara

* Anabel Cortés Blanco es técnico y asesora clínica sobre radiofármacos y medicamentos diagnósticos de la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.



► **Figura 1:** Imágenes de tomografía por emisión de positrones obtenidas tras la administración intravenosa de fludesoxiglucosa (^{18}F) en un paciente con metástasis hepática de carcinoma colorrectal (Cortesía del Dr. Hongming Zhuang y del Hospital de la Universidad de Pensilvania).

PET (una cámara específicamente diseñada para PET —cámara PET dedicada—, una gammacámara adaptada para adquirir imágenes PET —cámara de coincidencia—, o una cámara PET-TAC) y sofisticados equipos informáticos que permiten el almacenamiento de los datos, y la reconstrucción y visualización de las imágenes. Todo ello manejado por personal muy especializado.

El número de radiofármacos PET que se pueden fabricar es elevado teniendo en cuenta que cualquier sustancia que contenga en su molécula algún átomo de O, C o N puede convertirse en un radiofármaco PET al sustituir éste por oxígeno-15 (^{15}O), carbono-11 (^{11}C) o nitrógeno-13 (^{13}N), respectivamente. Además, otras muchas moléculas son fácilmente fluoradas con flúor-18 (^{18}F). Sin embargo, sólo pocos radiofármacos PET son utilizados en la práctica clínica. La fludesoxiglucosa (^{18}F) es el radiofármaco PET de mayor uso clínico a nivel mundial.

La PET es una tecnología cara. Sin embargo, es posible abaratar costes instalando sólo la cámara PET, lo que obliga a adquirir los radiofármacos PET a proveedores externos. Esto tiene sus peculiaridades logísticas, porque los radiofármacos

PET tienen generalmente un periodo de validez muy breve ya que se marcan con radionucleidos emisores de positrones de vida corta (desde unos segundos hasta pocas horas, según los casos), lo que condiciona la proximidad geográfica y/o temporal que puede mediar entre el centro donde se fabrica el radiofármaco PET y el centro donde se administra al paciente.

2. Implantación de la tecnología PET en España

Desde su implantación en España en 1995, esta tecnología se ha expandido rápidamente en el sistema sanitario español. Actualmente existen alrededor de 48 cámaras PET y 11 ciclotrones en funcionamiento o próxima apertura. Los avances en los equipos de adquisición de imágenes han sido espectaculares. Cabe resaltar la reciente implantación de equipos híbridos PET-TAC, que suponen ya un 50% del total de cámaras PET existentes en España. Dichos equipos permiten realizar simultáneamente ambos tipos de exploraciones y así obtener una imagen funcional y otra anatómica del mismo paciente en un solo proceso.

Previamente a la inclusión generalizada de la tecnología PET

como prestación farmacéutica en el Sistema Nacional de Salud, el Pleno del Consejo Interterritorial del mismo acordó en 1999 incluirla entre las técnicas y procedimientos sometidos al uso tutelado. El Ministerio de Sanidad y Consumo, a través de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III, implantó el uso tutelado de la PET con fludesoxiglucosa (^{18}F) en España en 2002 para llevar a cabo su utilización bajo tutela durante un periodo de tiempo, en determinados centros y conforme a un protocolo de uso en indicaciones muy concretas. Su objetivo fue recoger información relevante para valorar la eficacia y efectividad de esta tecnología respecto a los procedimientos diagnósticos habituales así como su utilidad e impacto clínicos (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2005).

Tras concluir dicho uso tutelado, el Sistema Nacional de Salud ha incluido en su catálogo de prestaciones la PET y PET-TAC en indicaciones oncológicas de acuerdo con las especificaciones de la ficha técnica autorizada del correspondiente radiofármaco a través del *Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se Establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización*. La ficha técnica de un radiofármaco PET es un documento aprobado por la AEMPS que refleja sus condiciones de uso autorizadas y sintetiza la información científica esencial para los profesionales sanitarios. La AEMPS pone la ficha técnica actualizada a disposición de los servicios de salud de las comunidades autónomas, los colegios u organizaciones profesionales, y los médicos, odontólogos y farmacéuticos en ejercicio. El titular de la autorización está obligado, por su parte, a ponerla a disposición de las administraciones sanitarias y de los profesionales.

3. Actuación de la AEMPS en la regulación y autorización del uso humano de los radiofármacos PET

La fabricación, dispensación y distribución de radiofármacos PET de uso humano no ha estado exenta de problemática desde que se implantó la tecnología PET en España. Por su parte, las autoridades sanitarias españolas han hecho un esfuerzo exagerado con el fin de clarificar e informar sobre la situación legal de los radiofármacos PET debido a sus peculiaridades características.

En enero de 1996, el Committee for Proprietary Medicinal Products de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) circuló un documento informativo titulado *PET radiopharmaceuticals in Europe*, propiciado por los avances en la tecnología PET. Meses más tarde, España propuso a dicho Comité circular un cuestionario que había elaborado para conocer la situación regulatoria de los radiofármacos PET en los demás Estados Miembros de la Unión Europea que resultó ser variopinta. El panorama cambió en la Unión Europea con la autorización y registro de la fludesoxiglucosa (^{18}F), como especialidad farmacéutica previamente a su comercialización, por las autoridades sanitarias en Francia y Alemania a finales de los años noventa. Actualmente radiofármacos compuestos por fludesoxiglucosa (^{18}F) están registrados para su uso humano en la mayoría de los Estados Miembros que integraban la Unión Europea antes de su ampliación en 2005, para determinadas indicaciones oncológicas, cardiológicas y neurológicas.

Debido a las numerosas consultas que se planteaban desde todos los ámbitos, y con el fin de evitar que se produjesen interpretaciones divergentes sobre el marco legal aplicable a los radiofármacos PET, la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano de la actual AEMPS reunió a las

sociedades científicas pertinentes y otras partes implicadas en enero de 2001. En aquel momento los radiofármacos PET de uso humano, como los radiofármacos en general, estaban regulados por la *Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento*, y por el *Real Decreto 479/1993 de 2 de abril, por*

“La PET es una técnica que permite obtener imágenes tomográficas y tridimensionales tras la administración de un radiofármaco emisor de positrones (radiofármaco PET).”

el que se Regula los medicamentos radiofármacos de uso humano, que transponían la *Directiva 89/343/CEE, de 3 de mayo de 1989, por la que se Amplía el ámbito de aplicación de las directivas 65/65/CEE y 75/318/CEE y se adoptan disposiciones complementarias sobre radiofármacos*. Dicha normativa consideraba a los radiofármacos como medicamentos, y exigía que para su puesta en el mercado obtuvieran la previa autorización de comercialización de la Agencia Española del Medicamento e inscripción en el registro de Especialidades Farmacéuticas o autorización de la EMA, de conformidad con el reglamento (CEE) n° 2309/93. Como vía alternativa, y teniendo en cuenta las características peculiares de los radiofármacos PET, se estudió permitir a estos acogerse a la figura de preparado o fórmula oficial, según lo previsto en los artículos 8.10 y 36 de la *Ley 25/1990*, cumpliendo unos requisitos preestablecidos. La situación cambió a partir de la publicación del Formulario Nacional por Orden SCO/3262/2003, de 18 de noviembre, sin incluir monografía alguna de un radiofármaco PET y, por tanto, es imposible que los radiofármacos PET opten por la vía

alternativa del preparado o fórmula oficial.

Por otro lado, la utilización de un radiofármaco PET no autorizado como especialidad farmacéutica o como preparado oficial, en condiciones de uso distintas a las autorizadas, requería actuar conforme a lo previsto en el *Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se Establecían los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos*.

La Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS creyó interesante informar a los profesionales sanitarios sobre la situación administrativa y la normativa aplicable a los radiofármacos de uso humano, incluyendo los radiofármacos PET. Con la colaboración del Área Jurídica de la Agencia, dicha Subdirección publicó que, en España, los radiofármacos tenían la consideración de medicamentos y debían someterse a un procedimiento de registro para poder ser legalmente comercializados y utilizados (Cortés-Blanco y Esteban Gómez, 2003), y que toda administración de un radiofármaco a un sujeto en el marco de un proyecto de investigación médica o biomédica debía someterse a la normativa aplicable a los ensayos clínicos (Cortés-Blanco y colaboradores, 2004).

La modificación de la normativa europea aplicable a los medicamentos de uso humano, ha obligado a la AEMPS a revisar la normativa española vigente. La *Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios*, deroga la *Ley 25/1990*, y sus preceptos en materia de radiofármacos serán desarrollados en un nuevo real decreto en el que se incorporará de forma oportuna el *Real Decreto 479/1993* actualmente vigente. A su vez el *Real Decreto 223/2004, por el que se Regulan los ensayos clínicos con medicamentos* derogó el *Real Decreto 561/1993*.

La Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano de

la AEMPS puso recientemente en conocimiento de las sociedades científicas pertinentes y otras partes implicadas, con motivo de su participación en las III Jornadas del Grupo PET de la Sociedad Española de Medicina Nuclear, la situación administrativa actual de los radiofármacos PET como medicamentos. Ésta se amplía más adelante en este artículo. Esta Subdirección aprovechó la ocasión para informar a los asistentes de que, conforme a la Ley 29/2006, todos los profesionales que presten sus servicios en el Sistema Nacional de Salud, o en el sistema público de investigación científica y desarrollo tecnológico español, tienen el derecho a participar y el deber de colaborar con las administraciones sanitarias en la evaluación y control de medicamentos y productos sanitarios.

Hasta noviembre de 2006, la AEMPS ha autorizado la comercialización en España de un total de nueve radiofármacos PET de uso humano. Todos ellos están compuestos por el mismo principio activo —la fludesoxiglucosa (^{18}F)—, sólo para uso diagnóstico y administración exclusivamente intravenosa, y son medicamentos sujetos a prescripción médica y uso hospitalario. Sus condiciones autorizadas de uso (indicaciones, posología, contraindicaciones, advertencias y precauciones de uso, etc.) se han armonizado, gracias a un largo proceso realizado por la AEMPS, para estar en consonancia con las especificaciones de uso recomendadas por el Grupo de Reconocimiento Mutuo de la EMEA para los radiofármacos compuestos fludesoxiglucosa (^{18}F) (Cortés-Blanco, 2006). Además, la AEMPS ha autorizado radiofármacos PET de principios activos diferentes para uso humano en ensayos clínicos, concretamente para uso diagnóstico y administración exclusivamente intravenosa.

La AEMPS siempre ha sido consciente de que los radiofármacos PET son medicamentos con

muchas peculiaridades, y las tiene en cuenta en la evaluación previa a su autorización para uso clínico, uso compasivo y/o uso en ensayos clínicos. Entre ellas cabe destacar su carácter radiactivo, como el de cualquier radiofármaco, y su corto periodo de semidesintegración que condiciona la distribución de los

“Hasta noviembre de 2006, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha autorizado la comercialización en España de un total de nueve radiofármacos PET de uso humano.”

mismos desde los lugares de fabricación a los centros donde se administran a los pacientes (no tanto para los radiofármacos marcados con flúor-18 que pueden utilizarse en lugares alejados incluso seis horas del ciclotrón que los fabrica).

4. Situación administrativa de los radiofármacos PET como medicamentos en España

Se comenta la legislación sanitaria que es aplicable a los radiofármacos PET en España en tanto en cuanto son medicamentos, centrándose exclusivamente en la regulación de la investigación clínica, evaluación, autorización y registro de los radiofármacos PET de uso humano. Todo ello sin perjuicio de lo dispuesto por la legislación sobre protección contra las radiaciones de las personas sometidas a exámenes o tratamientos médicos con radiofármacos PET o sobre protección de la salud pública y de los trabajadores. No se hace mención a la situación administrativa y normativa aplicable a los centros fabricantes de radiofármacos PET.

Hasta el 27 de julio de 2006, los radiofármacos en general, y por

tanto también los radiofármacos PET, estaban regulados por la *Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento* (sección VI, artículos 51, 52 y 53). Esta ley otorgó a los radiofármacos por primera vez en España la consideración de medicamentos, sometiéndolos por tanto al cumplimiento de toda la legislación farmacéutica como el resto de los medicamentos. Para desarrollar los preceptos de esta ley en materia de radiofármacos y trasponer la Directiva 89/343/CEE, se publica en nuestro país el *Real Decreto 479/1993, de 2 de abril por el que se Regulan los medicamentos radiofármacos de uso humano*. Para la utilización de un radiofármaco no autorizado o en condiciones de uso distintas a las autorizadas, se debía actuar conforme a lo previsto en el *Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se Establecían los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos*, que fue posteriormente derogado por el *Real Decreto 223/2004, por el que se Regulan los ensayos clínicos con medicamentos*.

Desde el 28 de julio de 2006 los radiofármacos en general, y por tanto también los radiofármacos PET, están regulados por la *Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios*, que deroga la Ley 25/1990 y:

— Transpone la Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, que modifica la *Directiva 2001/83/CE, por la que se Establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano*.

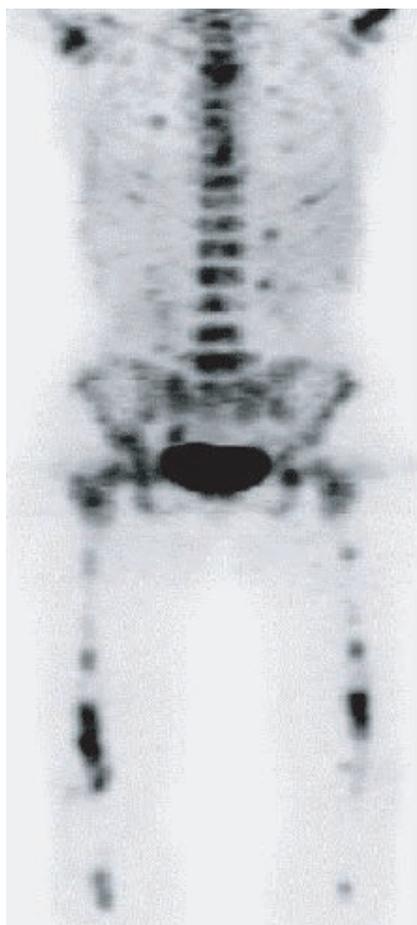
— Asegura la armonización de nuestra normativa con el *Reglamento (CE) nº 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se Establecen los procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos*.

Esta normativa es aplicable a los radiofármacos PET de uso humano por su consideración de medicamentos de uso humano producidos industrialmente. La aplicación del concepto de producción industrial al proceso de fabricación de los radiofármacos PET de uso humano es indiscutible porque, independientemente de la cantidad de producto fabricado en un proceso o serie de procesos determinados, este proceso o procesos se realizan bajo condiciones constantes y el producto obtenido es homogéneo. Otras terapias tan novedosas como los medicamentos de terapia celular son un claro ejemplo para ilustrar la aplicación del concepto de fabricación industrial a los medicamentos especiales. También los “medicamentos huérfanos” y los “medicamentos sin interés comercial” son elaborados bajo el concepto de producción industrial aun cuando se elaboren en pequeña cuantía.

La Ley 29/2006 regula la investigación clínica, evaluación, autorización, registro, fabricación, elaboración, control de calidad, almacenamiento, distribución, circulación, trazabilidad, comercialización, información y publicidad, importación y exportación, prescripción y dispensación, y seguimiento de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos de uso humano en general, y por tanto también de los radiofármacos PET.

Como garantía de defensa de la salud pública, la Ley 29/2006 prohíbe la elaboración, fabricación, importación, exportación, distribución, comercialización, prescripción y dispensación de productos, preparados, sustancias o combinaciones de las mismas, que se presenten como medicamentos sin estar legalmente reconocidos como tales. También se prohíbe la promoción, publicidad o información destinada al público de los mismos. A efectos de la aplicación de la Ley, los medicamentos legalmente reconocidos son los siguientes:

a) Los medicamentos de uso humano y de uso veterinario elaborados industrialmente o en cuya



► **Figura 2:** Imagen de tomografía por emisión de positrones obtenida tras la administración intravenosa de fludesoxiglucosa (^{18}F). Se observan múltiples áreas de captación del radiofármaco en columna vertebral, parrilla costal, pelvis y extremidades que corresponden a metástasis óseas (Cortesía del Dr. Hongming Zhuang y del Hospital de la Universidad de Pensilvania).

fabricación intervenga un proceso industrial.

- b) Las fórmulas magistrales.
- c) Los preparados oficinales.
- d) Los medicamentos especiales previstos en esta ley.
- e) Las sustancias o combinaciones de sustancias autorizadas para su empleo en ensayos clínicos o para investigación en animales.

Los radiofármacos PET se consideran legalmente como medicamentos de uso humano elaborados industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial. Por un lado, cumplen con la definición de “medicamentos de uso humano” establecida en la

Ley 29/2006 que los define como “toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico.”. Como se explica anteriormente, el concepto de “elaboración industrial o fabricación en que intervenga un proceso industrial” debe aplicarse al proceso de fabricación de los radiofármacos PET porque, independientemente de la cantidad de producto fabricado en un proceso o serie de procesos determinados, este proceso o procesos se realizan bajo condiciones constantes y el producto obtenido es homogéneo.

Los radiofármacos PET como medicamentos para uso humano elaborados industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial deben cumplir, conforme a la Ley 29/2006, entre otros los siguientes requisitos:

— Antes de su puesta en el mercado debe contar con la previa autorización de la AEMPS e inscripción en el Registro de Medicamentos, o la previa autorización de la EMEA de conformidad con lo dispuesto en las normas europeas que establecen los procedimientos comunitarios para la autorización y control de los medicamentos de uso humano. Cuando un medicamento haya obtenido una autorización de acuerdo con lo anterior, toda dosificación, forma farmacéutica, vía de administración y presentaciones adicionales, así como cualesquiera otras modificaciones y ampliaciones que se introduzcan, deberán ser objeto de autorización. Este requisito se mantiene de la Ley 25/1990.

— Para obtener la autorización de la AEMPS, así como la autorización de las modificaciones que se produzcan en su autorización, debe satisfacer las siguientes garantías

durante toda la vida del medicamento:

- a) Alcanzar los requisitos de calidad que se establezcan.
- b) Ser seguro y no producir, en condiciones normales de utilización, efectos tóxicos o indeseables desproporcionados al beneficio que procura.
- c) Ser eficaz en las indicaciones terapéuticas para las que se ofrece.
- d) Estar correctamente identificado.
- e) Suministrar la información precisa, en formato accesible y de forma comprensible por el paciente, para su correcta utilización.

La derogada Ley 25/1990 creaba un sistema de garantías en relación con la autorización de medicamentos, incluyendo los radiofármacos, estableciendo la exigencia de garantía de calidad, seguridad y eficacia de los mismos. La Ley 29/2006 amplía y refuerza este sistema de garantías exigiendo garantías de calidad, seguridad, eficacia, identificación e información.

— Se contempla la posibilidad de que las autoridades sanitarias españolas concedan autorizaciones especiales, en ciertos casos con carácter excepcional. Entre estos casos se incluyen la prescripción y la aplicación de medicamentos no autorizados a pacientes no incluidos en un ensayo clínico con el fin de atender como uso compasivo necesidades especiales de tratamientos de situaciones clínicas de pacientes concretos, y la prescripción de medicamentos autorizados cuando se utilicen en condiciones distintas a las autorizadas.

La Ley 29/2006 no permite el uso humano, sin evaluación y autorización previa por parte de la AEMPS, de los radiofármacos PET acogiéndose a la figura de fórmula magistral. La fórmula magistral se define como “el medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por un farmacéutico, o bajo su dirección, para cumplimentar expresamente una prescripción

facultativa detallada de los principios activos que incluye, según las normas de correcta elaboración y control de calidad establecidas al efecto, dispensado en oficina de farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario en los términos previstos en el artículo 42.5.” Entre los requisitos de las fórmulas magistrales, reco-

“La Ley 29/2006 prohíbe la elaboración, fabricación, importación, exportación, distribución, comercialización, prescripción y dispensación de productos, preparados, sustancias o combinaciones de éstas, que se presenten como medicamentos sin estar legalmente reconocidos como tales.”

gidos en el artículo 42 de la ley, figura que deben ser preparadas con sustancias de acción e indicación reconocidas legalmente en España, de acuerdo con el artículo 44.1 de dicha ley y según las directrices del Formulario Nacional. Sin embargo, la primera edición del Formulario Nacional, publicada por Orden SCO/3262/2003 y actualmente en vigor, no incluye ninguna monografía de un radiofármaco PET. Por otro lado, la formulación magistral de sustancias o medicamentos no autorizados en España requiere legalmente autorización especial por parte de la AEMPS.

Los radiofármacos PET no pueden considerarse legalmente como preparados oficinales, conforme a la Ley 29/2006, definidos como “aquel medicamento elaborado según las normas de correcta elaboración y control de calidad establecidas al efecto y garantizado por un farmacéutico o bajo su dirección, dispensado en oficina

de farmacia o servicio farmacéutico, enumerado y descrito por el Formulario Nacional, destinado a su entrega directa a los enfermos a los que abastece dicha farmacia o servicio farmacéutico.” El Formulario Nacional no incluye ninguna monografía de un radiofármaco PET.

Los radiofármacos PET, como cualquier radiofármaco, tienen la consideración legal de “medicamentos especiales” conforme a la Ley 29/2006, al igual que lo tenían en la Ley 25/1990, entendiéndose como tales a “aquellos medicamentos que por sus características particulares requieren una regulación específica”. Su regulación específica se recoge actualmente en el artículo 48 de la Ley 29/2006, y en el Real Decreto 479/1993 que está siendo revisado por la autoridad competente para aplicar los preceptos de la Ley 29/2006 y las directivas europeas vigentes.

Conforme al artículo 48.2 de la Ley 29/2006, y sin perjuicio de las demás obligaciones que vengan impuestas por disposición legal o reglamentaria, la fabricación industrial y la autorización y registro de los generadores de radionucleidos, equipos, radionucleidos precursores y radiofármacos requerirá la autorización previa de la AEMPS, otorgada de acuerdo con los principios generales de dicha ley y según las exigencias y procedimientos que reglamentariamente se establezcan. Dicha autorización no será exigida para la preparación extemporánea de un radiofármaco, según unas condiciones establecidas entre las que se incluye realizarla exclusivamente a partir de generadores, equipos reactivos y precursores autorizados y con arreglo a las instrucciones del fabricante tal y como recogen Ley 29/2006, Real Decreto 479/1993 y la Directiva 2001/83/CE. Sin embargo, un radiofármaco PET no puede encuadrarse, hoy por hoy, en el concepto de preparación extemporánea sino en el de radiofármaco según la normativa vigente.

La nueva Ley 29/2006 presenta una novedad frente a la *Ley del Medicamento 25/1990* en lo que se refiere a los radiofármacos PET, en cuanto a que abre la posibilidad de no exigir la autorización previa de la AEMPS para la fabricación industrial y la autorización y registro de los radiofármacos PET si se preparan en una unidad de radiofarmacia autorizada, bajo la supervisión y control de un facultativo especialista en radiofarmacia, y en las condiciones y con los requisitos determinados reglamentariamente (artículo 48.5). Por tanto, debe desarrollarse un reglamento futuro para determinar estos requisitos, teniendo siempre en cuenta que la evaluación previa a la autorización de cualquier medicamento es indispensable para asegurar que su uso humano se realizará en condiciones que cumplen las garantías de calidad, seguridad, eficacia, identificación e información que exige la normativa española y comunitaria.

Cuando la forma farmacéutica de un principio activo que sea un radiofármaco PET se investigue o utilice como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos

con autorización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado, este radiofármaco PET tiene la consideración

“Debe desarrollarse un reglamento futuro teniendo en cuenta que la evaluación previa a la autorización de cualquier medicamento es indispensable para asegurar que, su uso humano, cumple con las garantías que exige la normativa española y comunitaria.”

legal de “medicamento en investigación” y le es de aplicación la Ley 29/2006. Por tanto, los ensayos clínicos con medicamentos en investigación —incluyendo los radiofármacos PET— estarán sometidos al

régimen de autorización previa por la AEMPS para garantizar dicha investigación, conforme al procedimiento reglamentariamente establecido que actualmente es el *Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se Regulan los ensayos clínicos con medicamentos*.

En conclusión, la normativa vigente considera que los radiofármacos PET en España:

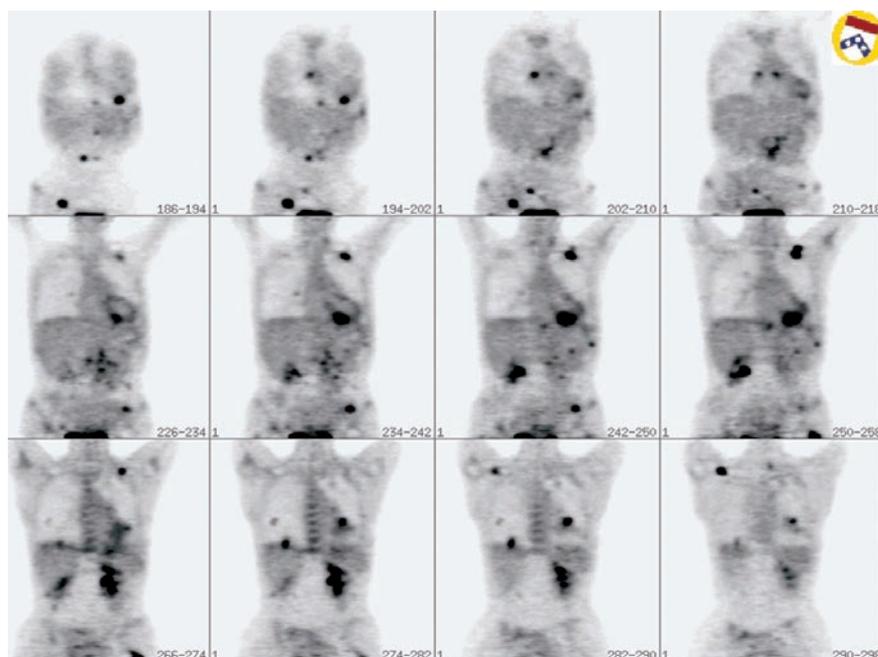
1. Son medicamentos elaborados industrialmente o en cuya fabricación interviene un proceso industrial. Por tanto, deben contar con la autorización previa de las autoridades sanitarias para su uso humano, conforme a las normas establecidas, tras haber demostrado garantías de calidad, seguridad, eficacia, identificación e información.

2. No pueden utilizarse en humanos sin la evaluación y autorización previas de las autoridades sanitarias acogiéndose a la figura de fórmula magistral.

3. No pueden acogerse a la figura de preparado oficial, aunque se administren a los pacientes en el mismo centro donde se fabrican, porque no aparecen en el Formulario Nacional.

4. Están considerados como medicamentos especiales, concretamente cumplen la definición de radiofármaco lo que les obliga a contar con autorización previa de la AEMPS para su uso humano. La Ley 29/2006 crea la posibilidad de no exigir la autorización previa de la AEMPS para la fabricación industrial y la autorización y registro de los radiofármacos PET bajo unas condiciones y requisitos que, en su caso, se determinarían reglamentariamente y teniendo siempre en cuenta que la evaluación previa a la autorización de cualquier medicamento es indispensable para asegurar que su uso humano se realizará en condiciones que cumplen las garantías de calidad, seguridad, eficacia, identificación e información que exige la normativa española y comunitaria.

5. Cuando se investiguen o utilicen como referencia en un



► **Figura 3:** Imágenes de tomografía por emisión de positrones obtenidas tras la administración intravenosa de fludesoxiglucosa (^{18}F) en un paciente con linfoma no Hodgkin (Cortesía del Dr. Hongming Zhuang y del Hospital de la Universidad de Pensilvania).

ensayo clínico tienen la consideración de medicamento en investigación. Todo ensayo clínico con medicamentos en investigación debe someterse al régimen de autorización previa por la AEMPS para garantizar dicha investigación, conforme al procedimiento reglamentariamente establecido.

Agradecimientos

Principalmente mi agradecimiento a Julia Esteban Gómez, pionera en la evaluación clínica de los radiofármacos PET de uso humano en España, por su arduo e intenso trabajo durante años en la regulación de los mismos.

Agradezco el asesoramiento técnico ofrecido por mis compañeros

de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para clarificar la situación administrativa actual de los radiofármacos PET de uso humano, muy especialmente a Natividad Calvente Cestafe quien amablemente ha compartido sus conocimientos y experiencia sobre la regulación de las terapias avanzadas en la Unión Europea y en nuestro país. También mi mención para Marisa Tarno Fernández, M^a Antonia Serrano Castro, M^a Luisa Suárez Gea y M^a Carmen de la Cruz Moreno.

Al Área Jurídica de la AEMPS por su permanente disposición y trascendental aportación para clarificar la situación administrativa

de los radiofármacos PET de uso humano en España y su regulación durante años, así como por el continuo asesoramiento jurídico que nos han ofrecido en esta materia. Entre ellos una mención especial a Ismael Fernández, Maite Acero y Remedios Avilés.

A Isabel Prieto Yerro agradezco su constante disponibilidad para trabajar conjuntamente durante años en la evaluación del uso humano de los radiofármacos PET en España.

Y a Emilio Vargas Castrillón por su excelente disposición y gestión como subdirector para regular y evaluar los radiofármacos PET de uso humano en España en la actualidad. 

Referencias

- "Uso tutelado de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con 18FDG". Rodríguez Garrido, M; Asensio del Barrio, C. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS), Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III. Noviembre de 2005.
- "Radiofármacos de uso humano: marco legal e indicaciones clínicas autorizadas en España". Cortés-Blanco, A; Esteban Gómez, J. *Seguridad Nuclear*, n.º. 26 (I trimestre 2003); págs. 5-15. (Fe de erratas en *Seguridad Nuclear*, n.º. 31).
- "Limitación de la dosis de radiaciones para los participantes en programas de investigación médica o biomédica con radiofármacos: normativa aplicable en España". Cortés-Blanco, A; Fernández Pérez, I; Esteban Gómez, J. *Seguridad Nuclear*, n.º. 31 (II trimestre 2004); págs. 7-14.
- "Especificaciones actuales de la ficha técnica de los radiofármacos compuestos de fludesoxiglucosa (¹⁸F) autorizados para comercialización en España". Cortés-Blanco, A. *Seguridad Nuclear*, n.º. 40 (III trimestre 2006); págs. 21-28.
- *Directiva 89/343/CEE del Consejo, de 3 de mayo de 1989, por la que se Amplía el*

- ámbito de aplicación de las directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE y por la que se adoptan disposiciones complementarias sobre radiofármacos* (DO L 142 de 25/5/1989, pág. 16).
- *Directiva 2001/83/CE del Parlamento y del Consejo, por la que se Establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano* (DO L 311 de 28/11/2001, págs. 67-128).
- *Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, que modifica la Directiva 2001/83/CE por la que se Establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano*. (DO L 136 de 30/4/2004, págs. 34-57).
- *Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento* (BOE n.º. 306 de 22/12/1990).
- *Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios* (BOE n.º. 178 de 27/7/2006).
- *Orden SCO/3262/2003, de 18 de noviembre, por la que se aprueba el Formulario Nacional* (BOE n.º. 283 de 26/11/2003).
- *Real Decreto 479/1993, de 2 de abril, por el que se Regulan los medicamentos radiofarmacéuticos de uso humano* (BOE n.º. 109 de 7/5/1993).

- *Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se Establecían los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos* (BOE n.º. 114 de 13/5/1993).
- *Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se Regulan los ensayos clínicos con medicamentos* (BOE n.º. 33 de 7/2/2004).
- *Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se Establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización* (BOE n.º. 222 de 16/9/2006).
- *Reglamento (CEE) n.º. 2309/93 del Consejo de 22 de julio de 1993 por el que se Establecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos* (DO n.º. L 214 de 24/8/1993, págs. 1-21).
- *Reglamento (CE) n.º. 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se Establecen los procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos* (DO n.º. L 136, 30/4/2004 págs. 1 – 33).