



Estudo da Cadeia de Suprimento do Programa Nuclear Brasileiro

Irradiadores e Aplicações

Panorama - Análise de oportunidades e desafios para o segmento de Irradiadores e Aplicações na Cadeia Produtiva de Radiofármacos e Braquiterapia

Centro de Gestão e Estudos Estratégicos
Ciência, Tecnologia e Inovação



Ministério do
Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior

Ministério da
Ciência e Tecnologia

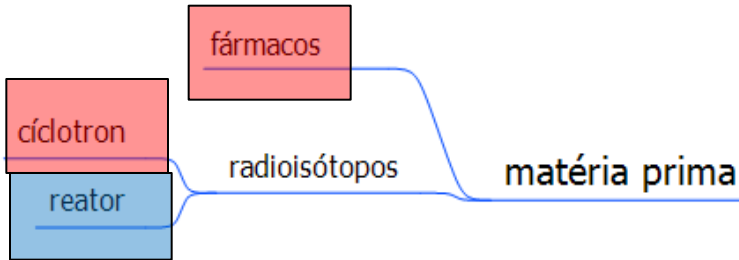




IRRADIADORES E APLICAÇÕES – RADIOFÁRMACOS E BRAQUITERAPIA - INTRODUÇÃO

Mercado Privado – pouco explorado

Logística



mercado interno e externo

clínicas
hospitais

radiofarmácias

RADIOFÁRMACOS

equipamentos

aplicações

diagnóstico

terapia

**SPECT
SPECT-CT
PET-CT**

instalações

insumos gerais

licenciamento de instalações

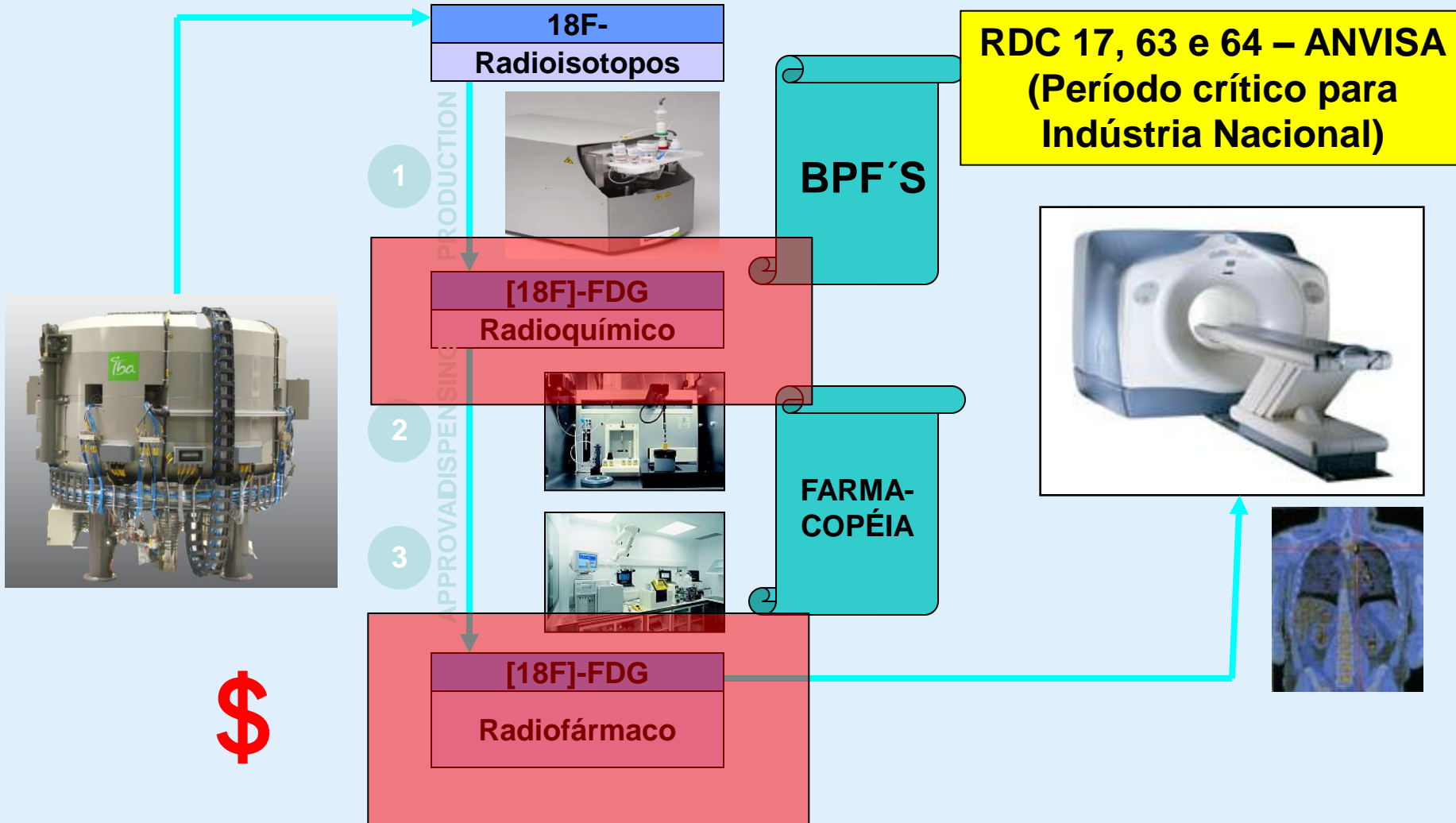
Normas

registro de produtos

Oportunidades (Parcerias)

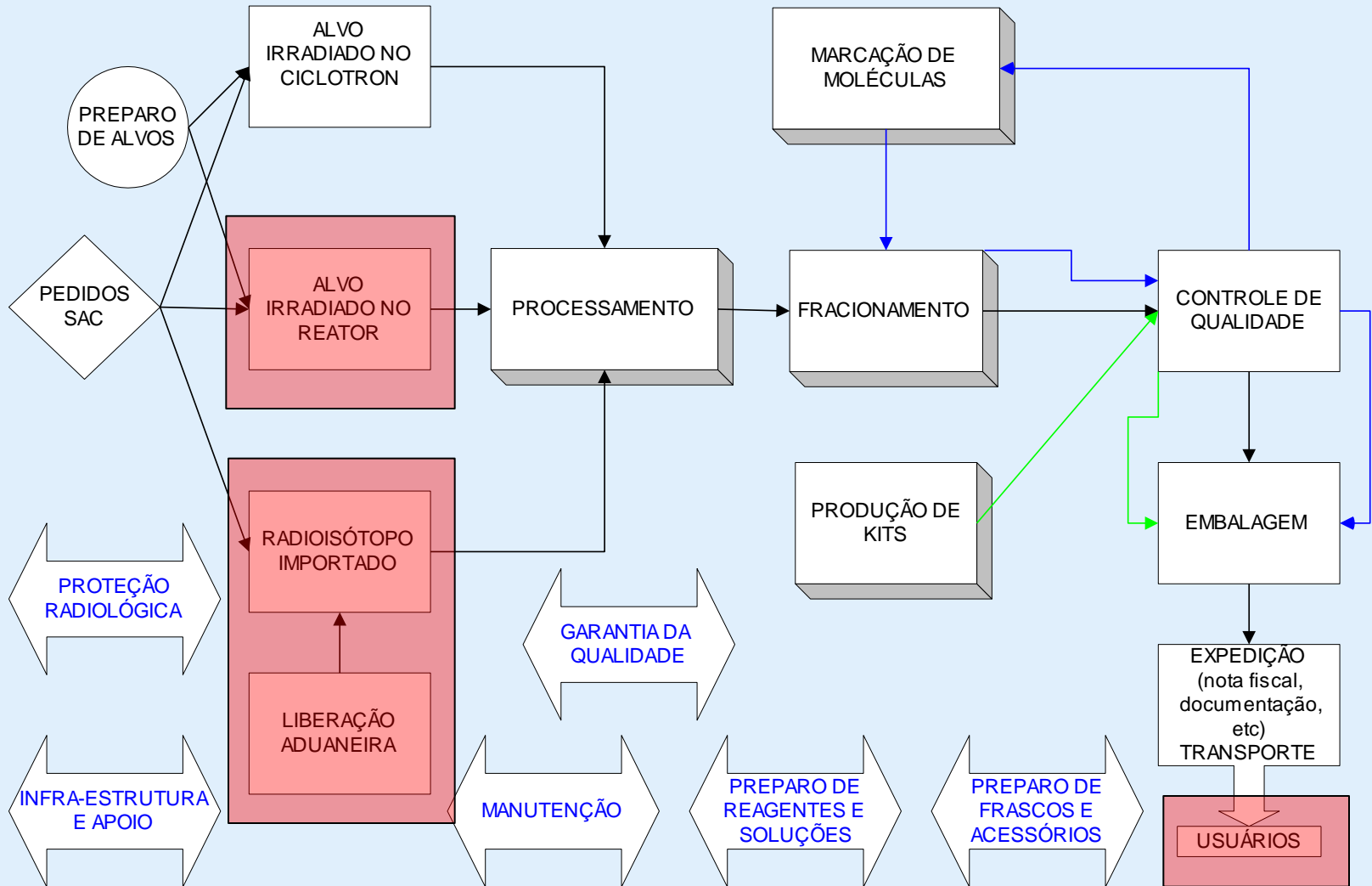


IRRADIADORES E APLICAÇÕES – RADIOFÁRMACOS E BRAQUITERAPIA - INTRODUÇÃO



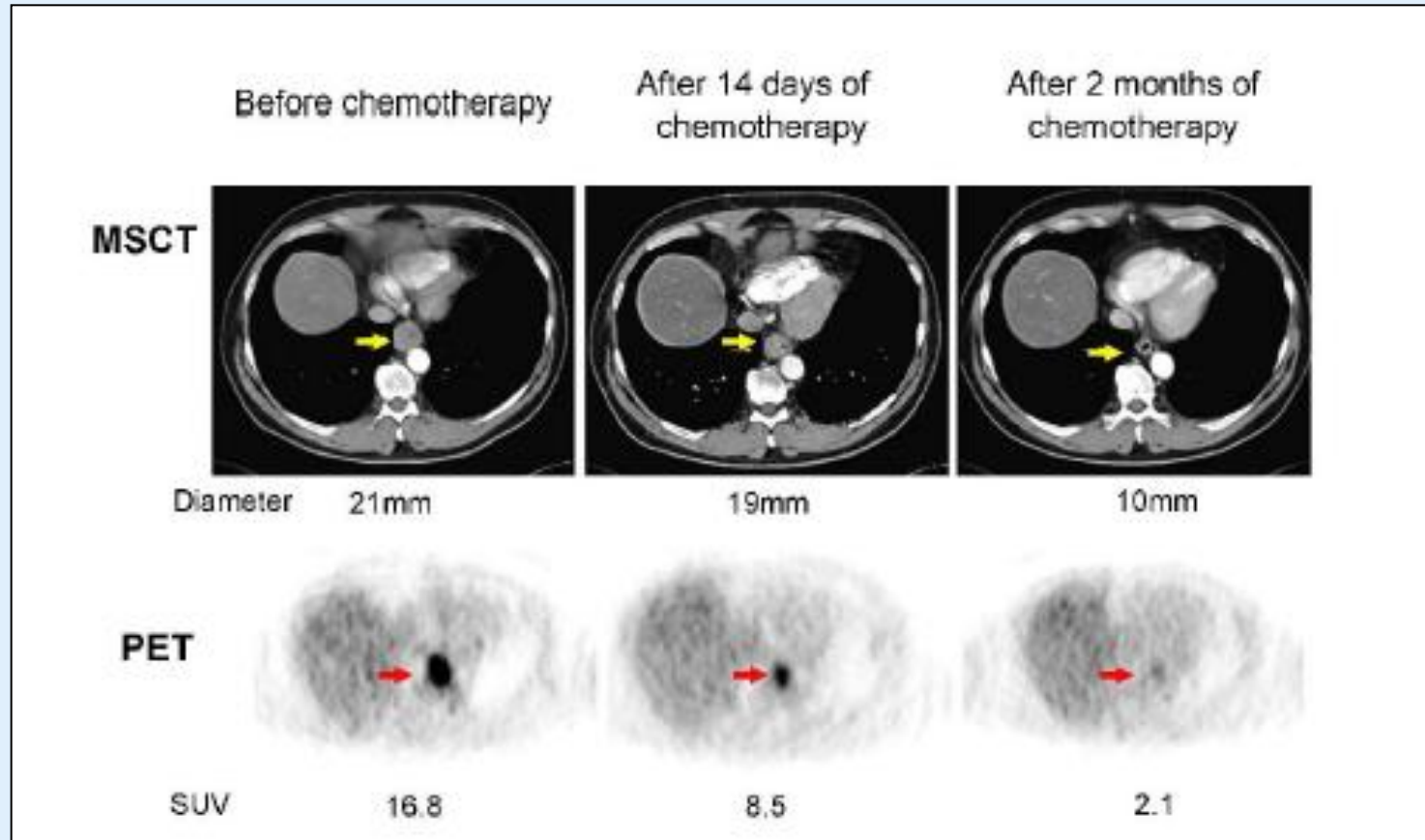


IRRADIADORES E APLICAÇÕES – RADIOFÁRMACOS E BRAQUITERAPIA - INTRODUÇÃO





IRRADIADORES E APLICAÇÕES – RADIOFÁRMACOS E BRAQUITERAPIA - INTRODUÇÃO



Advancing Nuclear Medicine Through Innovation
<http://www.nap.edu/catalog/11985.html>



IRRADIADORES E APLICAÇÕES – RADIOFÁRMACOS E BRAQUITERAPIA - CONTEXTUALIZAÇÃO

Insumos	Matéria-Prima		Produtos (Radiofármacos)
	Produtor	Material Básico	
Matéria-prima importada Produtos químicos Instrumentação nuclear Células de processamento Mecânica fina Tecnologias de sala limpa Material de embalagens Blindagens Serviços de Logística Manutenção mecânica/elétrica/eletrônica Biotério Materiais biológicos Alvos para irradiação Proteção radiológica	Reator	Molibdênio (importado)	Geradores de Tecnécio
	Reator Ciclotron	Iodo-131 Cromo-51 Galio-67 Tálio-201 Iodo-123	Radioisótopos Primários
	Reator Ciclotron	Iodo-131 Cromo-51 Itrio-90 Lutécio-177 Índio-111 Iodo-123	Moléculas Marcadas
	Reator	Tecnécio-99m	Reagentes Liofilizados para Marcação com Tecnécio-99m
	Reator	Renio/Wolfanio Estroncio/Itrio	Outros Geradores
	Ciclotron	Flúor-18	FDG
	Reator Ciclotron	Iodo-125 Iridio-192 Paládio-103	Fontes para Braquiterapia
	Reator	Cobalto-60 Estroncio-89 Samário-153	Fontes para terapia
	Reator ciclotron		Radiofármacos marcados com emissores Auger e alfa
	ciclotron	Cu-64 I- 124	Terapia diagnóstico



IRRADIADORES E APLICAÇÕES – RADIOFÁRMACOS E BRAQUITERAPIA - CONTEXTUALIZAÇÃO

Tabela 1: Radiofármacos e Radioisótopos produzidos pela CNEN, suas aplicações e nome do radioisótopo em cada radiofármaco.

Fármacos	Radioisótopo	Aplicações
ECD	Tecnécio – 99m(1)	Cérebro
Pertecnetao	Tecnécio – 99m (1)	Glândulas Salivares, Estômago
NaI	Iodo 1-123 (2) e Iodo- 131 (3)	Tireóide
Estanho Coloidal	Tecnécio – 99m (1)	Fígado
Fitato	Tecnécio – 99m (1)	Fígado
MIAA	Tecnécio – 99m (1)	Fígado
MAA	Tecnécio – 99m (1) e Iodo-131 (3)	Pulmão
MIBG	Iodo-123 (2) e Iodo-131 (3)	Coração, Tumores
Cloreto de Tálcio	Tálcio-201 (2)	Coração, Tumores
SAH	Cromo – 51 (4)	Intestino
Citrato de Gálio	Gálio-67 (2)	Tecidos moles, Tumores, Infecção
EDTPM	Samário-153 (2)	Ossos
MDP	Tecnécio – 99m (1)	Ossos
PIRO	Tecnécio – 99m (1)	Ossos, Coração
Dextran 500	Tecnécio – 99m (1)	Sistema Linfático
DMSA	Tecnécio – 99m (1)	Rins
GHA	Tecnécio – 99m (1)	Rins
DTPA	Tecnécio – 99m (1)	Rins
Hippuran	Iodo 1-123 (2) e Iodo- 131 (3)	Rins
FDG	Flúor-18 (2)	Coração, Cérebro, Tumores, Infecção
In-DTPA-octreotídeo	Índio -111 (2)	Oncologia
Lu – octreotato	Lutécio – 177 (4)	Oncologia
Y – Citrato	Ítrio – 90 (4)	Radiosinoviotese
Y – Hidroxiapatita	Ítrio – 90 (4)	Radiosinoviotese
Produto	Radioisótopo	Aplicações
* Fio de Iridio	Iridio-192 (2)	Garganta
* Sementes de Iodo	Iodo-125 (4)	Próstata

Fonte: CNEN

* Fontes utilizadas braquiterapia

(1) Produzido a partir do molibdênio 99 – importado pela CNEN.

(2) Produção 100% nacional – CNEN.

(3) 30% produção nacional – CNEN, 70% importado.

(4) 100% importado.

Empresas Privadas Nacionais:

- 1- SESTAMIBI
- 2- MDP
- 3- DTPA
- 4- DMSA III
- 5- FITATO
- 6- ECD
- 7- EC
- 8- HYNIC-TOC
- 9- 18F-FDG (PET-CT)

Para marcação
c/ 99mTc
(SPECT)



IPEN / CNEN



IRRADIADORES E APLICAÇÕES – RADIOFÁRMACOS E BRAQUITERAPIA - CONTEXTUALIZAÇÃO

TABLE 1

Commercially Available Radiopharmaceuticals, 2005

^{14}C -urea	^{89}Sr -strontium chloride
^{57}Co -cyanocobalamin	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -apcitide (GPIIa/IIIb) [†]
^{51}Cr -sodium chromate	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -arcitumomab (CEA) [†]
^{18}F -sodium fluoride	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -bicisate dihydrochloride (ECD) [*]
^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) [*]	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -disofenin (DISIDA) [*]
^{67}Ga -gallium citrate	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -exametazime (HMPAO) [*]
^{111}In -capromab pendetide (PMSA) [†]	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -fanolesomab (CD15) [†]
^{111}In -ibritumomab tiuxetan (CD20) [†]	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -glucoptate
^{111}In -indium chloride	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -macroaggregated albumin (MAA) [*]
^{111}In -indium oxyquinoline (oxine) [*]	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mebrofenin
^{111}In -pentetate (DTPA) [*]	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -medronate (MDP) [*]
^{111}In -pentetreotide (SRS) [†]	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mertiatide (MAG3) [*]
^{123}I -iobenguane (MIBG) [*]	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -oxidronate (HDP) [*]
^{123}I -sodium iodide	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pentetate (DTPA) [*]
^{125}I -iodinated albumin (HSA) [*]	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sodium pertechnetate
^{125}I -3-iodo-4-hydroxybenzenesulfonate ^{**}	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pyrophosphate (PYP) [*]
^{125}I -sodium iothalamate	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -red blood cells [§]
^{131}I -iobenguane	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi
^{131}I -iodinated albumin	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -succimer (DMSA) [*]
^{131}I -sodium iodide	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sulfur colloid
^{131}I -6- β -iodomethyl-19-norcholesterol ^{††}	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrafosmin
^{131}I -tositumomab	^{201}Tl -thallous chloride
^{32}P -chromic phosphate (suspension)	^{133}Xe -xenon gas
^{32}P -sodium phosphate	^{90}Y -ibritumomab tiuxetan (CD20) [†]
^{82}Rb -rubidium chloride	^{90}Y -microspheres ^{**}
^{153}Sm -samarium lexidronam (EDTMP) [*]	

*Common chemical abbreviation.

[†]Antigen or receptor with which interaction occurs.

^{††}Investigational new drug (IND) approval with the University of Michigan required.

[§]Red cells labeled with commercially available kit.

^{**}Classified as a medical device for brachytherapy by the U.S. Food and Drug Administration.



IRRADIADORES E APLICAÇÕES – RADIOFÁRMACOS E BRAQUITERAPIA – MERCADO E OPORTUNIDADES

HISTORIC AND FORECAST SALES GROWTH OF DIAGNOSTIC RADIOPHARMACEUTICALS BY PRODUCT GROUP FROM 2004-2014 (Sales in \$Millions)

Radiopharmaceutical Sales by Product Group (\$Millions)

Year	Nuclear Cardiology	% Growth	Neurology Imaging	% Growth	Oncology FDG	% Growth
2004	\$1,096.0	16.7%	\$10.5	27.1%	\$213.8	20.8%
2005	1,209.0	10.3%	13.5	28.6%	234.0	9.5%
2006	1,217.4	0.7%	18.0	33.3%	285.8	22.1%
2007	1,291.6	6.1%	25.9	43.8%	350.0	22.5%
2008	1,320.6	2.2%	32.0	23.5%	429.8	22.8%
2009	1,391.9	5.4%	39.4	23.2%	524.3	22.0%
2010	1,471.0	5.7%	46.8	18.9%	639.0	21.9%
2011	1,600.5	8.8%	55.1	17.8%	762.8	19.4%
2012	1,751.6	9.4%	63.0	14.3%	905.6	18.7%
2013	1,916.4	9.4%	70.9	12.5%	1,057.5	16.8%
2014	2,097.1	9.4%	79.9	12.7%	1,215.0	14.9%

Bio-Tech Systems, Inc.

1-11

Report 270

TABLE 7: Percentage Breakdown (Value Sales) of Global Gamma Cameras Market by Region for the Years 2008 & 2012

Region/Country	2008	2012
USA	56.36	58.52
Canada	3.16	3.15
Japan	11.14	10.13
Europe	21.38	20.43
Asia-Pacific	5.79	5.68
Rest of World	2.17	2.09
Total	100.00	100.00



IRRADIADORES E APLICAÇÕES – RADIOFÁRMACOS E BRAQUITERAPIA – MERCADO E OPORTUNIDADES

Radiopharmaceutical Sales by Product Group (\$Millions)

Year	Imaging Antibodies & Peptides	% Growth	General Nuclear Medicine	% Growth	Total Sales Volume	% Growth
2004	\$26.2	-2.3%	\$208.1	5.7%	\$1,554.6	15.3%
2005	26.1	-0.3%	211.2	1.5%	1,693.7	8.9%
2006	28.5	9.2%	217.7	3.1%	1,767.3	4.3%
2007	31.5	10.7%	228.0	4.7%	1,926.9	9.0%
2008	38.8	23.0%	256.0	12.3%	2,077.1	7.8%
2009	73.7	89.9%	271.5	6.0%	2,300.7	10.8%
2010	104.2	41.4%	294.8	8.6%	2,555.8	11.1%
2011	144.8	39.0%	315.3	7.0%	2,878.5	12.6%
2012	191.3	32.1%	340.1	7.9%	3,251.5	13.0%
2013	233.0	21.8%	365.6	7.5%	3,643.4	12.1%
2014	276.6	18.7%	391.7	7.1%	4,060.3	11.4%

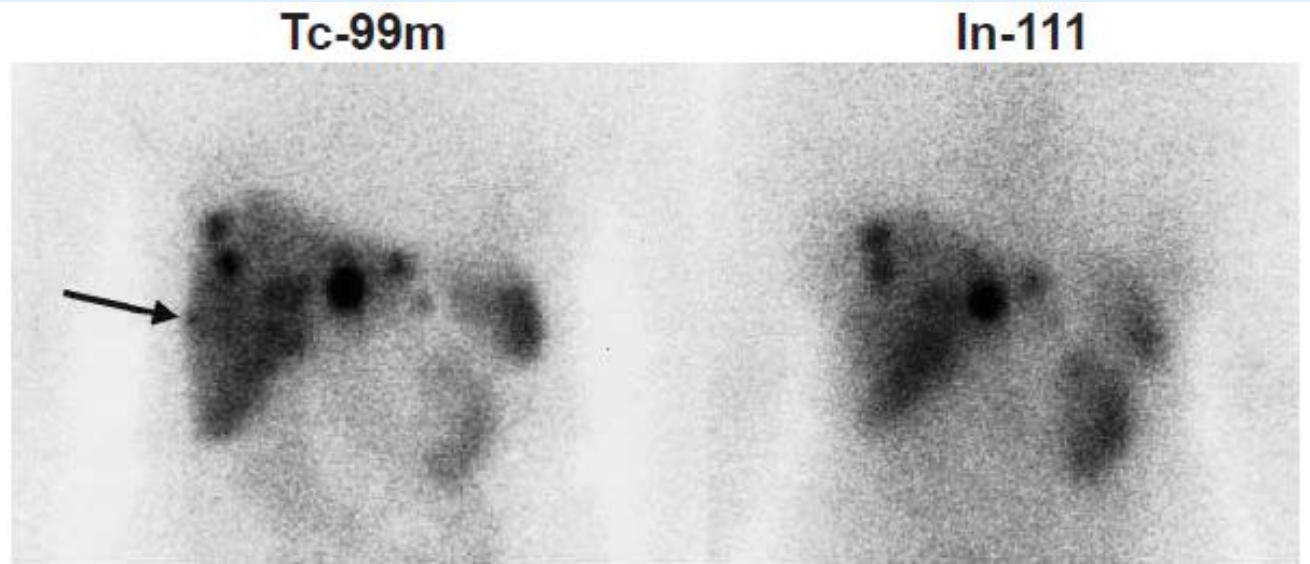
Note:

Certain discontinuities in sales growth may occur in some product areas because of price increases or decreases rather than changes in procedure volume.



Comprovação – Estudos Internacionais

Fig. 5. Comparison of planar abdominal images of patient G, 4 h post injection. *Left:* ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC; *right:* ^{111}In -DTPA-octreotide. Note the additional lateral liver lesion (*arrow*) visible in the ^{99m}Tc -scan



Devido a melhor qualidade de imagem do radiofármaco ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC, possibilidade de detectar maior número de lesões tumorais.



IRRADIADORES E APLICAÇÕES – RADIOFÁRMACOS E BRAQUITERAPIA – MERCADO E OPORTUNIDADES

HISTORIC AND FORECAST GROWTH OF
TECHNETIUM-BASED PROCEDURES FROM 2004-2014

Year	Total Nuclear Procedures	% Growth	Total Technetium Studies	% of Total Procedures	% Growth	Total Technetium Doses	% Growth
2004	16,042,300	6.1%	13,435,000	83.7%	5.2%	20,217,000	6.6%
2005	16,822,600	4.9%	13,951,000	82.9%	3.8%	21,163,000	4.7%
2006	16,827,500	0.0%	13,883,000	82.5%	-0.5%	20,970,000	-0.9%
2007	17,494,455	4.0%	14,142,000	80.8%	1.9%	21,366,000	1.9%
2008	18,393,800	5.1%	14,609,000	79.4%	3.3%	22,141,000	3.6%
2009	19,572,500	6.4%	15,224,000	77.8%	4.2%	23,167,000	4.6%
2010	20,897,900	6.8%	15,903,000	76.1%	4.5%	24,348,000	5.1%
2011	22,367,000	7.0%	16,617,000	74.3%	4.5%	25,610,000	5.2%
2012	23,953,800	7.1%	17,443,000	72.8%	5.0%	27,029,000	5.5%
2013	25,666,000	7.1%	18,295,000	72.8%	4.9%	28,520,000	5.5%
2014	27,436,000	6.9%	19,152,000	72.8%	4.7%	30,017,000	5.2%

Mesmo com os avanços tecnológicos dos últimos 20 anos (produtos e equipamentos), a participação dos radiofármacos marcados com ^{99m}Tc representam mais de 70 % dos exames mundiais em Medicina Nuclear. Estes dados são reproduzidos também no Brasil.



IRRADIADORES E APLICAÇÕES – RADIOFÁRMACOS E BRAQUITERAPIA – MERCADO E OPORTUNIDADES

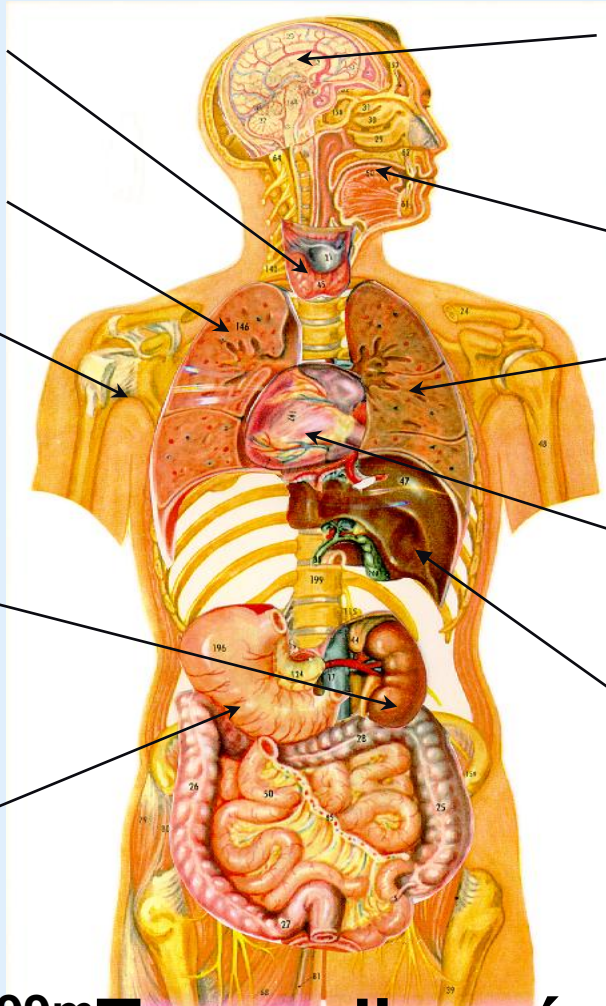
TIREÓIDE
 ^{99m}Tc Pertecnetato

LINFOGRAFIA
 ^{99m}Tc Dextran 500

SISTEMA ÓSSEO
 ^{99m}Tc Metileno
Difosfonato

RINS
 ^{99m}Tc DTPA
 ^{99m}Tc Citrato Estanoso
 ^{99m}Tc DMSA
 ^{99m}Tc Etilenodicisteína

ESTÔMAGO
 ^{99m}Tc Pertecnetato



CÉREBRO
 ^{99m}Tc DTPA
 ^{99m}Tc Elinododicisteína
Dietilester

**GLÂNDULAS
SALIVARES**
 ^{99m}Tc Pertecnetato

PULMÃO
 ^{99m}Tc Macroagregado
de Soro Albumina
Humano

CORAÇÃO
 ^{99m}Tc Pirofosfato
 ^{99m}Tc MIBI

FÍGADO
 ^{99m}Tc Estanho Coloidal
 ^{99m}Tc Enxofre Coloidal
 ^{99m}Tc Fitato
 ^{99m}Tc Diisopropil
Iminodiacético

Aplicações do ^{99m}Tc em diagnóstico (IPEN / CNEN)



IRRADIADORES E APLICAÇÕES – RADIOFÁRMACOS E BRAQUITERAPIA – MERCADO E OPORTUNIDADES

DESCRIÇÃO DOS CÁLCULOS PARA ESTIMATIVA IDEAL DE GAMA CAMARAS PARA O BRASIL

REGIÃO	HABITANTES	MÉDIA ATUAL	GC ATUAL	GC IDEAL	GC DÉFICIT	MEDIA IDEAL
NORTE	13.900,00	2,3	32	99	67	7,1
NORDESTE	51.700,00	2,4	124	369	245	7,1
SUL	26.400,00	3,8	100	188	88	7,1
SUDESTE	77.300,00	5,1	394	552	158	7,1
CENTRO-OESTE	13.100,00	5,5	72	94	22	7,1
TOTAL	182.400,00	3,8	722	1.302	580	7,1
<i>Incorporação de Equipamentos (CACONs)</i>			100	* GC= gama câmara		
TOTAL			822			

- 403 instalações de medicina nuclear;
- Não existe fabricante de equipamentos para área de medicina nuclear e radioterapia no Brasil;
- **Canadá: 64 Proced. / 1000 habitantes;**
- **Brasil: 2,1 Proced. / 1000 habitantes;**
 - Fonte: SBBMN

TABLE 1: Percentage Breakdown of Leading Players in the Global Gamma Camera Market – 2007*

Company	% Share
Philips Medical Systems	37.8
Siemens Medical Solutions	28.9
GE Healthcare	22.9
Others	10.4
Total	100.0

Data Based on Value Sales
(* BizAcumen Estimates)



IRRADIADORES E APLICAÇÕES – RADIOFÁRMACOS E BRAQUITERAPIA – MERCADO E OPORTUNIDADES

MEDICARE COVERAGE STANDARDS FOR PET/CT SCANS

STANDARD INDICATIONS

Non Small Cell Lung, Lymphoma, Colorectal, Melanoma Head/Neck, Esophageal, Breast, Cervical, Thyroid

Procedimentos incluídos SEGMENTAÇÃO MÉDICO-HOSPITALAR

PROCEDIMENTOS DIAGNÓSTICOS			
Procedimento	Tipo de exame	Especialidade	Descrição
1. Capilaroscopia periungueal	Exame clínico	Reumatologia	Avaliação e auxílio diagnóstico de síndromes vasculares e doenças reumáticas auto-imunes.
2. Teste do reflexo vermelho em recém nato (teste do olhinho)	Exame clínico	Pediatria e Oftalmologia	Diagnóstico de doenças oftalmológicas em recém-natos e prevenção da perda da visão.
3. PET-SCAN oncológico *	Exame de imagem / Medicina nuclear	Oncologia	No câncer pulmonar de células não pequenas, para caracterização das lesões e estadiamento. No linfoma, para estadiamento, avaliação da resposta terapêutica e monitoramento da recidiva.

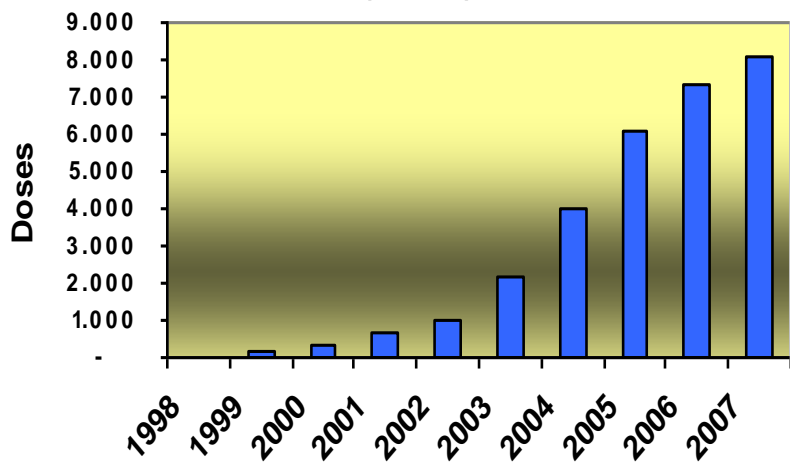


Efeito imediato no número de novos PET-CT's instalados (projeção de 40 em 2010)

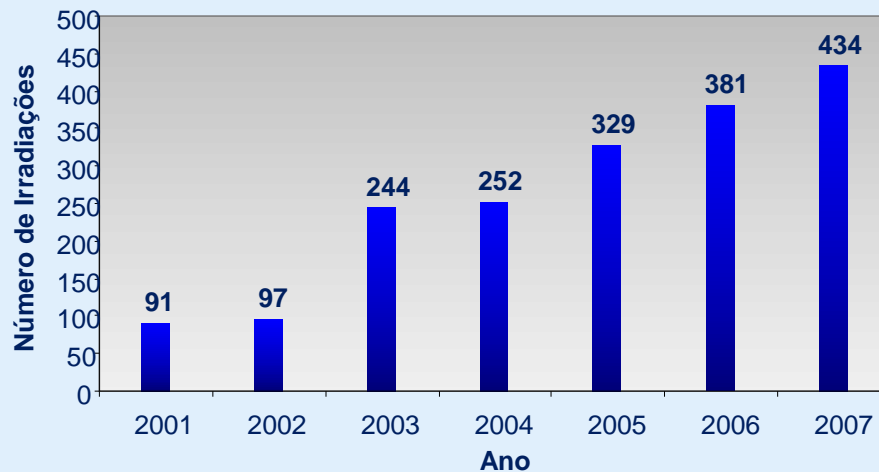


IRRADIADORES E APLICAÇÕES – RADIOFÁRMACOS E BRAQUITERAPIA – MERCADO E OPORTUNIDADES

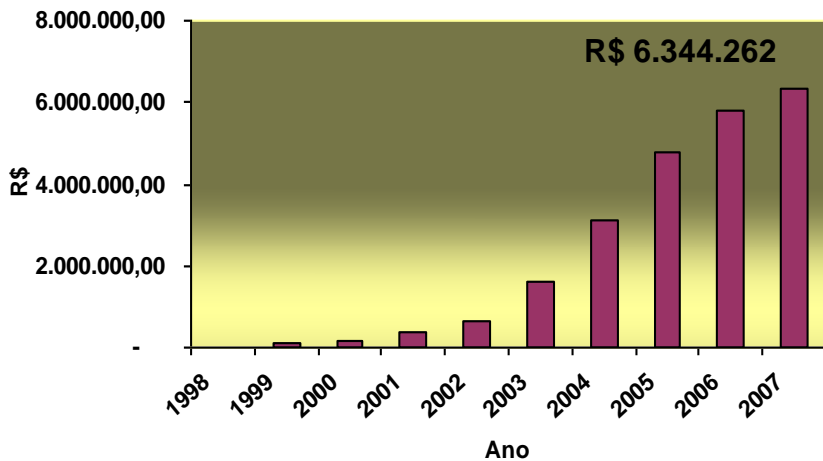
Evolução da comercialização de ^{18}F -FDG (Doses)



Evolução das Produções de Flúor-18



Evolução da comercialização (R\$)



Fonte: IPEN / CNEN



IRRADIADORES E APLICAÇÕES – RADIOFÁRMACOS E BRAQUITERAPIA – MERCADO E OPORTUNIDADES

Market Potential for Nuclear Medicine Imaging Equipment in Latin America (US\$ Million): 2009

Country	Latent Demand US\$ Million	% of Latin America
Brazil	174.83	34.80%
Mexico	127.76	25.43%
Argentina	50.79	10.11%
Venezuela	32.46	6.46%
Colombia	30.77	6.13%
Chile	22.37	4.45%
Peru	20.99	4.18%
Ecuador	9.26	1.84%
Guatemala	6.45	1.28%
Costa Rica	5.36	1.07%
Bolivia	3.77	0.75%
Uruguay	3.57	0.71%
El Salvador	3.42	0.68%
Panama	2.82	0.56%
Paraguay	2.53	0.50%
Honduras	2.37	0.47%
Nicaragua	1.71	0.34%
Guyana	0.39	0.08%
Suriname	0.33	0.07%
Belize	0.22	0.04%
French Guiana	0.16	0.03%
The Falkland Islands	0.01	0.00%
Total	502.34	100.00%

Source: Philip M. Parker, INSEAD, copyright 2008,

www.icongrouponline.com



IRRADIADORES E APLICAÇÕES – RADIOFÁRMACOS E BRAQUITERAPIA – MERCADO E OPORTUNIDADES

2.5 BRAZIL

Nuclear Medicine Imaging Equipment (US\$ Million): Brazil 2004 - 2014

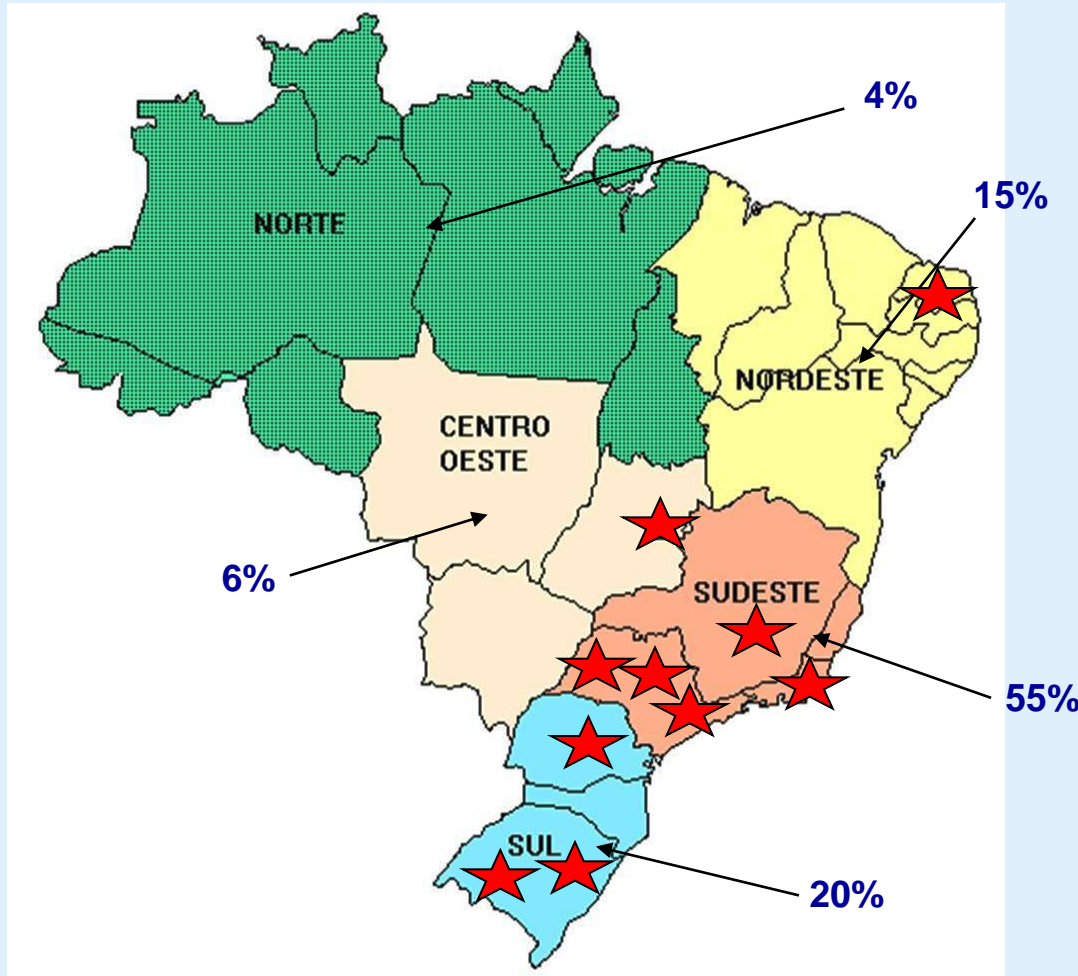
Year	Brazil	% of Region	% of Globe
2004	147.65	35.29%	2.87%
2005	152.76	35.19%	2.86%
2006	158.06	35.10%	2.86%
2007	163.53	35.00%	2.86%
2008	169.15	34.90%	2.86%
2009	174.83	34.80%	2.85%
2010	180.69	34.71%	2.85%
2011	186.74	34.61%	2.84%
2012	193.00	34.50%	2.84%
2013	199.46	34.40%	2.83%
2014	206.14	34.29%	2.82%

Source: Philip M. Parker, INSEAD, copyright 2008,

www.icongrouponline.com



IRRADIADORES E APLICAÇÕES – RADIOFÁRMACOS E BRAQUITERAPIA – MERCADO E OPORTUNIDADES



* CNEN data 2010, June

CENTROS PRODUTORES:

- 1- **IPEN / CNEN / SP**
- 2- IEN / CNEN / RJ
- 3- CDTN / CNEN / MG
- 4- CRCN / CNEN / PE
- 5- 08 CICLOTRONS PRIVADOS
- 6- 01 UNIDADE PRIVADA PRODUTORA DE KITS
- 7- NOVOS CENTROS DE PESQUISA

LOGÍSTICA:

- 1- TAM
- 2- 03 EMPRESAS PARA TRANSPORTE TERRESTRE

RADIOFARMÁCIAS CENTRALIZADAS

- 1- **Nenhuma em operação**



IRRADIADORES E APLICAÇÕES – RADIOFÁRMACOS E BRAQUITERAPIA – MERCADO E OPORTUNIDADES

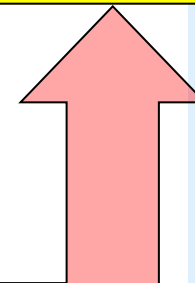
2007 SALES AND MARKET SHARES OF RADIOPHARMACY COMPANIES

AND INDEPENDENT NUCLEAR PHARMACIES

(Sales in \$Millions)

Radiopharmacy Company	Annual Sales Per Pharmacy (\$Millions)	Number of Pharmacies	Total Pharmacy Sales	Market Share %
Cardinal Health	\$6.50	150	\$975.0	60.0%
GE Healthcare	4.30	31	133.3	8.2%
Mallinckrodt	4.20	40	168.0	10.3%
Independents	2.70	129	348.3	21.4%
Total		350	\$1,624.6	100%

- 1- Principal mercado de Radiofarmácia nos EUA;
- 2- responsável pela redução nos custos dos exames e tratamentos em Medicina Nuclear;
- 3- Qualificação de toda a cadeia produtiva;
- 4- Entrada eminente de grupos Internacionais no Brasil;





IRRADIADORES E APLICAÇÕES – RADIOFÁRMACOS E BRAQUITERAPIA – MERCADO E OPORTUNIDADES

ANALYSIS OF RADIOPHARMACY REVENUES, COSTS

AND GROSS PROFIT IN 2007

(Sales and Costs in \$Millions)

Radiopharmacy Sales, Costs and Gross Profit

Radiopharmacy Gross Sales (\$Millions)	Material Costs (\$Millions)	Gross Profit	Gross Profit (Percent)
\$1,624.6	\$1,095.9	\$528.7	32.5%

Proportion of Radiopharmaceuticals Sold Direct to End-Users by Manufacturers vs. Radiopharmacy Sales

Manufacturer's Direct Sales to End-Users (\$Millions)	Manufacturer's Percent of Total Retail Sales	Pharmacy Retail Sales To End-Users (\$Millions)	Radiopharmacy Percent of Total Retail Sales	Total Retail Sales (\$Millions)
\$831.1	33.8%	\$1,624.6	66.2%	\$2,455.7



IRRADIADORES E APLICAÇÕES – RADIOFÁRMACOS E BRAQUITERAPIA – EVOLUÇÃO TECNOLÓGICA

SIDEBAR 2.4 Chronology of Significant Discoveries from Past Federal Funding

1930s

E.O. Lawrence at the UC Radiation Laboratory (later to become the Lawrence Berkeley National Laboratory) develops the cyclotron that will produce the first medically useful radionuclides, including iodine-131, thallium-201, technetium-99m, carbon-14, and gallium-67.

1940s

The first reactor-produced radionuclides for medical research are made at Oak Ridge National Laboratory (ORNL); these included phosphorous-32, iron-52, and chromium-51.

Carbon-11 was first produced and used in biological studies at the University of California at Berkeley by Martin Kamen and colleagues.

1950s

Benedict Cassen at the University of California at Los Angeles (UCLA) invents the first automated scanner to image the thyroid gland after administering radioiodine to patients.

Hal Anger invents the stationary gamma camera (now known as the Anger camera) at the UC Radiation Laboratory.

The molybdenum-99/technetium-99m generator is developed at Brookhaven National Laboratory (BNL) by Powell Richards. Today, technetium-99m is used in over 70 percent of nuclear medicine procedures worldwide (Nuclear Energy Agency 2000).

David Kuhl at the University of Pennsylvania constructs the prototype that will eventually lead to today's SPECT and CT scanners.

1960s

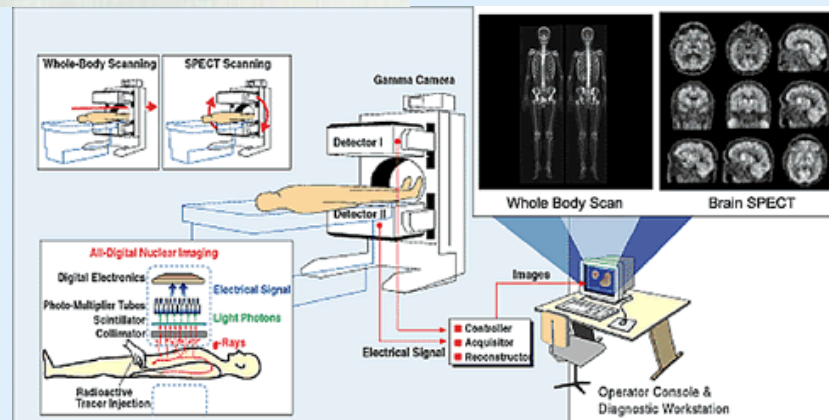
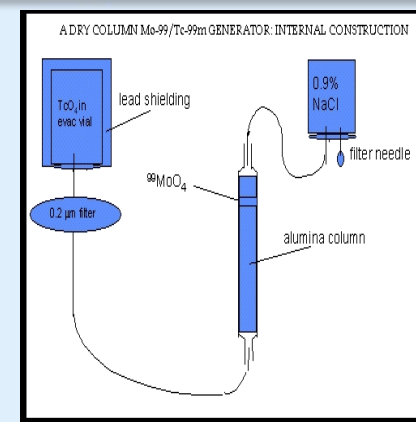
Scientists at ORNL discover the affinity of gallium-67 for soft-tissue tumors. This radionuclide has been used to image lymphomas, lung cancer, and brain tumors.

Hot atom chemistry^a work by Alfred Wolf, Michael Welch, and other scientists lays the groundwork for what will become radiopharmaceutical chemistry.

William Eckelman and Powell Richards developed instant technetium kits.

1970s

The efficient production of thallium-201 is developed by scientists at BNL. This procedure is still used today to assess reduced blood flow or tissue damage to the heart.





IRRADIADORES E APLICAÇÕES – RADIOFÁRMACOS E BRAQUITERAPIA - EVOLUÇÃO TECNOLÓGICA

PET scanners that will later be successfully commercialized are developed by Michael Phelps, Edward Hoffman, and Michel Ter-Pogossian at Washington University based on earlier work by Gordon Brownell at the Massachusetts Institute of Technology (MIT) and James Robertson at BNL.

Fluorine-18-FDG, a positron-emitting compound, is synthesized by chemists at BNL.

Scientists at the University of Pennsylvania and at the NIH use fluorine-18-FDG to image glucose metabolism in the human brain.

1980s

A new radiopharmaceutical, iodine-131 m-iodine-benzyl-guanidine (I-131 MIBG), is developed by Donald Wieland for the diagnosis and treatment of rare childhood cancers.

Michael Welch of Washington University and John Katzenellenbogen of the University of Illinois develop the first PET radiotracer used to image tumors expressing the estrogen receptor.

Scientists at Harvard Medical School and MIT develop technetium-99m-methoxyisobutyl nitrile, an agent to measure blood flow to the heart muscle (used in myocardial perfusion scans).

Chemists at national laboratories and federally supported academic laboratories developed methods to synthesize high-specific-activity C-11- and F-18-labeled compounds for imaging neurotransmitter and other physiological activities, laying the foundation for modern molecular imaging.

1990s

A high-resolution PET scanner designed to image small laboratory animals (i.e., microPET) is developed at UCLA by Simon Cherry.

Scientists at ORNL develop the rhenium-188 generator, which provides hospitals with a ready source of isotopes to treat bone pain in cancer patients.

Radionuclides (scandium-47, copper-67, samarium-153, rhenium-188, and gold-199) used in therapeutic nuclear medicine procedures are developed by scientists at multiple national laboratories.

Radiolabeled antibodies are developed for therapy (see Sidebar 2.3).

Advances are made in the application of alpha-particle emitters for therapy.

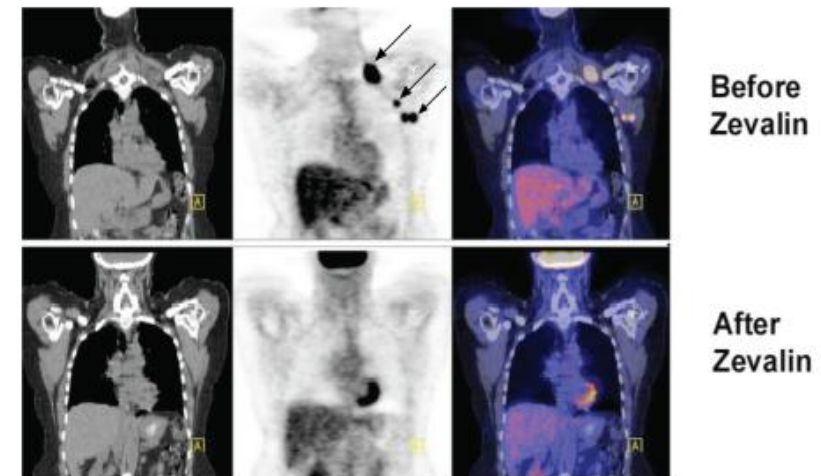
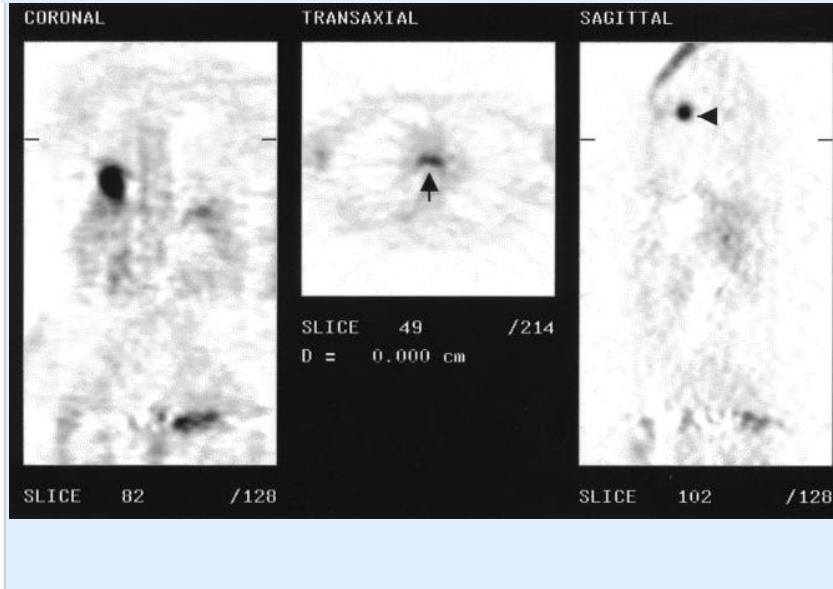


FIGURE Monitoring response to treatment using FDG-PET in a lymphoma patient treated with Zevalin. SOURCE: courtesy of Peter Conti, University of Southern California.

SOURCE: DOE 2001.

*Hot atom chemistry is the study of the chemical reactions that occur between high-energy atoms or molecules.



Centro de Radiofarmácia - *ipen*

Realizações importantes:

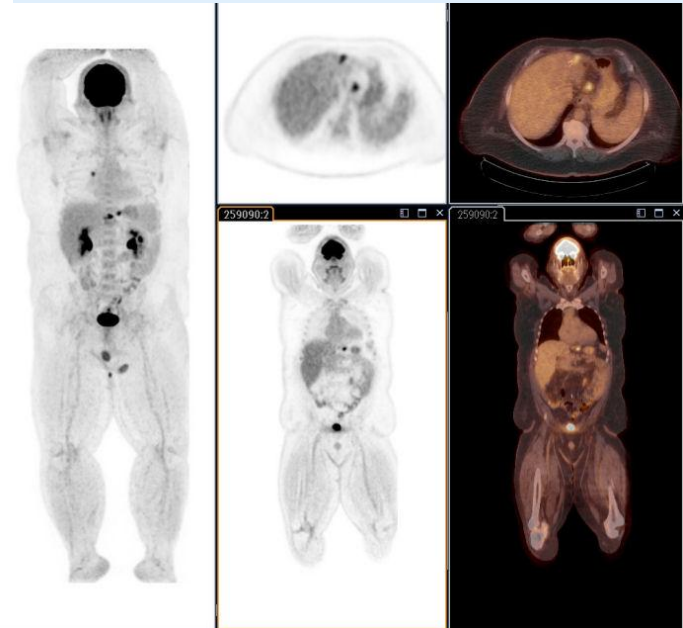
- 1989:** Compra do Ciclotron CV-28 que possibilitou a produção de Ga-67 e iniciar posteriormente produzir o I-123.
- 1997:** Início da produção de ^{18}F -FDG (Flúor desoxiglicose) utilizado no estudo do metabolismo cerebral.
- 1995:** Produção de Sm-153 no reator nuclear IEA-R1 para obtenção do ^{153}Sm -EDTMP utilizado para o alívio da dor causada por metástase óssea no câncer de próstata e mama.
- 1999:** Instalação do ciclotron Cyclone 30 que possibilitou o aumento das produções de Ga-67, ^{18}F -FDG e I-123 ultra puro (MIBG- ^{123}I) e Tl-201
- 2006:** Distribuição de ^{111}In -DTPA-Octreotide e ^{177}Lu -Dota-Octreotate: para diagnóstico e terapia de tumores neuroendócrinos
- 2007:** Produção e distribuição de ^{90}Y -Hidroxiapatita e ^{90}Y -Citrato utilizados para radiosinoviotese.



IRRADIADORES E APLICAÇÕES – RADIOFÁRMACOS E BRAQUITERAPIA - EVOLUÇÃO TECNOLÓGICA

TABLE 3. EXAMPLES OF TRACERS, THEIR PROCESSES AND ACRONYMS

Biochemical/ biological process	Radiopharmaceutical	Acronym
Proliferation	Carbon-11-thymidine	¹¹ C-Thy
	Fluorine-18-fluorodeoxythymidine	¹⁸ F-FLT
Amino-acid transport	Carbon-11-methionine	¹¹ C-MET
	Fluorine-18-fluoroethyltyrosine,	¹⁸ F-FET
	Fluorine-18-fluorometilthyltyrosine	¹⁸ F-FMT
Hypoxia	Fluorine-18-fluoromisonidazole	¹⁸ F-FMISO
	Fluorine-18-fluoroetanidazole	¹⁸ F-FETA
	Fluorine-18-fluoronitroimidazole	¹⁸ F-FETNIM
	Fluorine-18-fluoroazomycin-aribinoside	¹⁸ F-FAZA
	Copper-60-diacetyl methylthiosemicarbazone	⁶⁰ Cu-ATSM
	Copper-62-diacetyl methylthiosemicarbazone	⁶² Cu-ATSM
	Copper-64-diacetyl methylthiosemicarbazone	⁶⁴ Cu-ATSM
Receptors	Fluorine-18-octreotide analogues	¹⁸ F-DOTATOC ¹⁸ F-DOTANOC ¹⁸ F-DOTATATE
	Gallium-68-octreotide analogues	⁶⁸ Ga-DOTATOC ⁶⁸ Ga-DOTANOC ⁶⁸ Ga-DOTATATE
	Fluorine-18-fluoroestradiol	¹⁸ F-FES
	Fluorine-18-galacto-RGD(Arg-Gly-Asp)	¹⁸ F-galactoRGD
	Dopamine metabolism	Fluorine-18-fluorodihydroxyphenylalanine
Lipid and fatty acid metabolism	Carbon-11-choline	¹¹ C-CH
	Fluorine-18-fluorocholine	¹⁸ F-FCH
	Carbon-11-acetate	¹¹ C-acetate
	Fluorine-18-fluoroacetate	¹⁸ F-acetate



IAEA
International Atomic Energy Agency



IRRADIADORES E APLICAÇÕES – RADIOFÁRMACOS E BRAQUITERAPIA - *DIFICULDADES EXISTENTES*

- **Importação de insumos, em especial ^{99}Mo ;**
- Importação de equipamentos para cadeia produtiva;
- Introdução de novas metodologias disponibilizadas pela medicina nuclear ao SUS;
- Ajuste das tabelas de reembolso (sistema privado e SUS);
- Alto custo para desenvolvimento e comercialização de radiofármacos no Brasil (ANVISA, CNEN e Meio Ambiente);
- Falta de recursos humanos;
- Logística para produtos radioativos (disponibilidade e custos);
- Viabilidade de Parcerias Público-Privado para desenvolvimento do mercado de Radiofármacos (tecnologia e produtos);



IRRADIADORES E APLICAÇÕES – RADIOFÁRMACOS E BRAQUITERAPIA - CUSTOS E INVESTIMENTOS

● Unidades Produtoras de Radiofármacos PET:

- R\$ 12.000.000,00 / unidade;
- Mercado para, pelo menos, mais 05 Unidades;

● Radiofarmácias Centralizadas SPECT e Terapia:

- R\$ 5.000.000,00 / unidade;
- Mercado virgem – pelo menos 10 Unidades;

● Adequação das Instalações existentes às novas normativas (RDC 63 e 64 – ANVISA):

- De R\$ 1.550.000,00 à R\$ 35.000.000,00 / unidade;
- Todas as Unidades atualmente em operação no Brasil;

● Implantação de Centrais de Diagnóstico e Tratamento – MS:

- R\$ 6.000.000,00 / unidade
- Previsão de mais 100 unidades;

● Centro de Imagem Molecular – INCA:

- R\$ 25.000.000,00 / unidade;



● **TENDÊNCIAS 2010 - 2015**

- **Crescimento de 25 % em gama câmaras instaladas;**
- **Duplicar o mercado de PET-CT;**
- **Consolidação do SPECT-CT – novas oportunidades;**
- **Introdução de pelo menos mais 10 novos radiofármacos para SPECT;**
- **Introdução de pelo menos mais 03 novos radiofármacos para PET;**
- **Desenvolvimento do conceito de Radiofarmácia Centralizada;**
- **Desenvolvimento do mercado de Radioimunocintilografia e Radioimunoterapia;**
- **Consolidação de grupos privados nacionais;**
- **Entrada de Empresas Internacionais (produtos e serviços);**
- **Início da exportação brasileira de Radiofármacos (Consolidação das Normativas ANVISA);**



● **TENDÊNCIAS 2010 – 2015**

- **Redução importante nos valores dos principais radiofármacos comercializados no Brasil (^{18}F -FDG e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI);**
- **Introdução de PET-CT's móveis (mais de 20 % dos PET's em operação nos EUA);**



IRRADIADORES E APLICAÇÕES – RADIOFÁRMACOS E BRAQUITERAPIA – TENDÊNCIAS

PET-CT's móveis – cenário EUA

GROWTH OF MOBILE PET INSTALLED BASE IN THE U.S. FROM 2005-2015

U.S. Installed Base of Mobile PET Scanners

Year	Mobile PET Units Installed	% Growth	Total PET Units Installed	Mobile % of PET Units Installed
2005	311	18.8%	1,362	22.8%
2006	342	10.2%	1,555	22.0%
2007	363	6.0%	1,705	21.3%
2008	387	6.8%	1,851	20.9%
2009	416	7.3%	2,007	20.7%
2010	447	7.5%	2,171	20.6%
2011	480	7.4%	2,340	20.5%
2012	513	7.0%	2,510	20.5%
2013	547	6.6%	2,679	20.4%
2014	580	6.1%	2,844	20.4%
2015	612	5.5%	3,004	20.4%

Notes:

1. The estimates above assume a gradually increasing replacement rate that reaches 60% by end of the forecast period.
2. A factor has been added in the installed base for order cancellation, which could occur for various reasons. Therefore, the growth of installed base is a function of shipments in the final analysis. Cancellations are assumed for 10% of the orders.





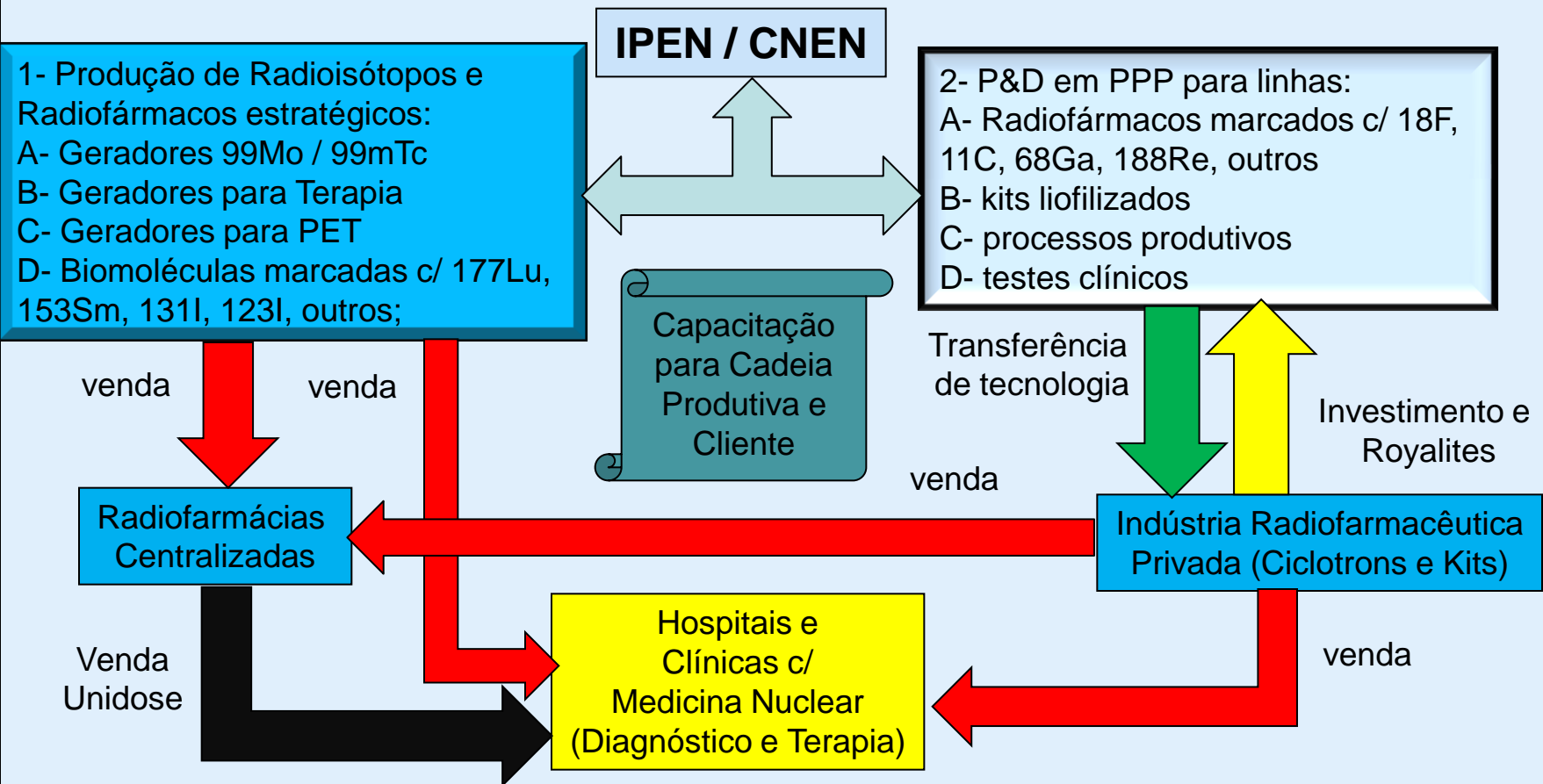
IRRADIADORES E APLICAÇÕES – RADIOFÁRMACOS E BRAQUITERAPIA - RECOMENDAÇÕES

- **Programas de pós-graduação em Radiofarmácia Hospitalar, Industrial e áreas afins;**
- **Introdução dos principais procedimentos de PET-CT no SUS;**
- **Ajuste das tabelas dos planos de saúde(Privados e SUS);**
- **Desenvolvimento de parcerias entre Institutos da CNEN e Indústria privada nacional para desenvolvimento e produção de Radiofármacos;**
- **Reator Multipropósito (RMP);**



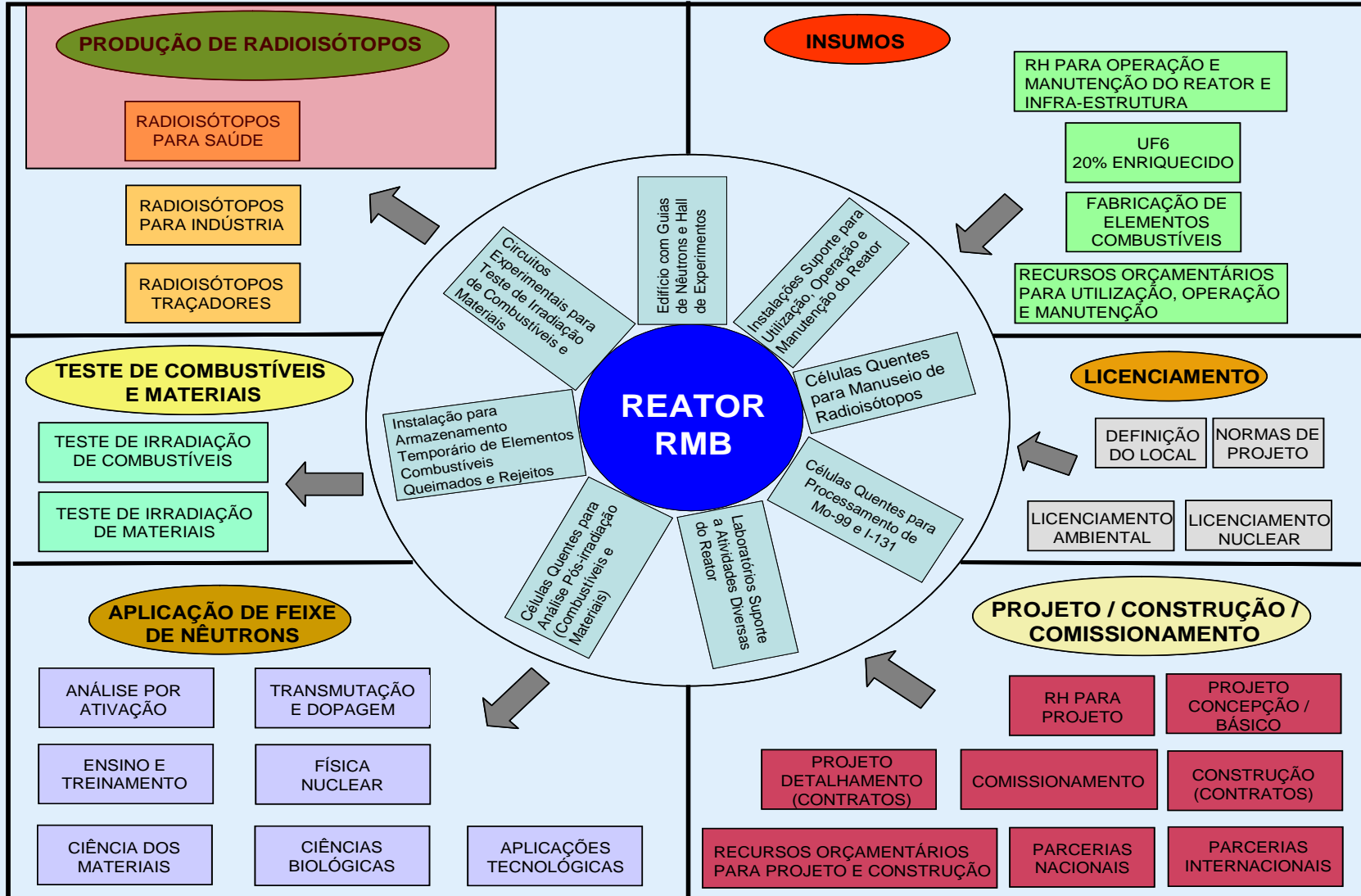
IRRADIADORES E APLICAÇÕES – RADIOFÁRMACOS E BRAQUITERAPIA - RECOMENDAÇÕES

Desenvolvimento de parcerias entre Institutos da CNEN e Indústria privada nacional para desenvolvimento e produção de Radiofármacos (exemplo):





Radiofármacos - Reator Multipropósito





IRRADIADORES E APLICAÇÕES – RADIOFÁRMACOS E BRAQUITERAPIA - CONCLUSÃO

- Considerando as novas tecnologias apresentadas no mercado internacional (SPECT, PET e TERAPIA);
- Considerando os investimentos do MS e MCT:
 - Reator Multipropósito;
 - Centros de P&D e Produção de Radiofármacos;
 - Centros de Diagnóstico e Terapia;
- Considerando novas formas de interação entre o setor público e privado no Mercado de Medicina Nuclear (P&D, Produtos, Processos e Equipamentos);

- **Auto-suficiência**
- **Novos compostos para diagnóstico e terapia individualizada**
- **Redução de custos de radiofármacos e equipamentos**
- **Redução de custo para o Sistema de Saúde**



Obrigado!



Estudo da Cadeia de Suprimento do
Programa Nuclear Brasileiro

Rafael Ribeiro Mädke

*Consultor Centro de Gestão e Estudos Estratégicos -
CGEE*

Centro de Gestão e Estudos Estratégicos
Ciência, Tecnologia e Inovação



Ministério do
Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior

Ministério da
Ciência e Tecnologia

