

VOTO Nº 04/2019/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.937679/2018-72

Proposta de RDC que dispõe sobre o registro de medicamentos radiofármacos de uso consagrado fabricados em território nacional e sobre a alteração da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 64, de 18 de dezembro de 2009.

Área responsável: GPBIO/GGMED

Agenda Regulatória 2017/2020: Tema 7.6 Registro de Produtos Radiofármacos

Relatora: ALESSANDRA BASTOS SOARES

1. Relatório

Trata-se de processo de regulamentação para edição de resolução a fim de disciplinar o registro de medicamentos radiofármacos de uso consagrado fabricados em território nacional e de alterar a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 64, de 18 de dezembro de 2009, que dispõe sobre o registro de radiofármacos.

O tema está contemplado na Agenda Regulatória (AR) 2017/2020 da Anvisa, item 7.6 “*Registro de Produtos Radiofármacos*”.

A iniciativa regulatória foi aprovada pela Diretoria Colegiada da Anvisa em setembro de 2017 (Despacho de Iniciativa nº 73, de 26/09/2017, publicado no DOU de 28/09/2017), para a revisão da RDC nº 64/2009, que estabelece os requisitos mínimos para o registro de radiofármacos no país.

De acordo com as informações dispostas na ficha de planejamento regulatório do tema 7.6 da AR 2017-2020, há uma clara correlação entre os problemas apresentados naquele instrumento com o problema identificado pela área na presente proposta de resolução.

A proposta aqui discutida foi elaborada pela Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO), da Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED), visando a regularização do cenário regulatório e de comercialização desses medicamentos de uso consagrado no país.

É importante ressaltar a particularidade que envolve a regulação sanitária destes produtos no território nacional, que tem se mostrado um grande desafio para a Anvisa, justamente porque visa regulamentar, com base no estabelecimento de requisitos técnicos e regramentos sanitários, produtos que já se encontram em comercialização.

Ademais, em sua grande maioria, tratam-se de produtos **únicos** no mercado ou que **representam parcela significativa do mesmo**, concentrados, muitas vezes, em **apenas um fabricante**. Tal situação tem limitado de maneira crítica a atuação da Agência no controle sanitário destes produtos.

2. **Análise**

Considero **importante** contextualizar brevemente o histórico de regulamentação destes produtos.

A publicação da RDC nº 64, de 18 de dezembro de 2009, inaugurou o processo de regulamentação sanitária dos medicamentos radiofármacos, que eram fabricados e comercializados no país desde 1972.

Com a edição do normativo, as empresas e institutos produtores de radiofármacos tiveram o prazo de 2 (dois) anos, contados a partir da data de publicação da referida resolução, para promover as adequações necessárias.

O prazo de adequação inicialmente proposto foi **insuficiente** e houve necessidade de publicar a RDC nº 66, de 13 de dezembro de 2011, que prorrogou o prazo inicialmente proposto por mais três anos.

Este prazo foi, **novamente**, insuficiente. O que ensejou a publicação da RDC nº 70, de 22 de dezembro de 2014, que suspendeu o prazo de adequação vigente à época, exclusivamente para os produtos que já estavam em comercialização no país, e estabeleceu critérios para a manutenção da comercialização destes produtos.

Entre os critérios mencionados, estava a submissão compulsória do pedido de registro dentro do prazo de 180 dias. E, aqueles que cumprissem os critérios elencados, estariam em situação regular, **até a manifestação final da Anvisa**, mediante análise técnica dos pedidos de registro.

A última norma publicada, a RDC nº 70/2014, teve dois objetivos principais:

1) corrigir os problemas gerados pelas normas anteriores, que não restringiram a entrada no mercado de novos produtos sem o registro perante a Anvisa; e

2) promover atuação mais efetiva na adequação dos produtos em comercialização, evitando nova prorrogação de prazo.

Com a publicação da RDC nº 70/2014, novos produtos radiofármacos **somente** puderam ser comercializados e distribuídos no país após a concessão do seu registro em Diário Oficial da União.

À época, os produtores relatavam como maior impedimento para a solicitação dos registros a ausência de Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) e, nos casos dos produtores privados, a ausência do registro do fármaco comparador para estudos clínicos.

Assim, a RDC nº 70/2014 flexibilizou, para efeitos de submissão dos dossiês de registro, a apresentação desses dois requisitos, de modo a possibilitar que todos os produtos tivessem seus registros protocolizados na Anvisa.

Foi permitido o protocolo do pedido de registro com a apresentação de cópia do protocolo de solicitação de inspeção para emissão do CBPF e a apresentação de dados da literatura com estudos clínicos publicados em revistas indexadas. E, ainda, foram exigidos comprovantes de comercialização dos produtos e o mapa de distribuição dos últimos cinco anos ou de menor período.

A expectativa era de que, de posse das informações presentes nas solicitações de registro desses produtos, seria possível realizar o levantamento de cenário mais robusto do mercado de radiofármacos, contemplando as deficiências técnicas existentes para cada produto e sua importância no abastecimento do mercado nacional, informações essenciais para subsidiar a tomada de decisão da Agência.

Passados mais de 4 (quatro) anos desde a publicação da RDC nº 70/2014, observa-se que a regularização dos radiofármacos **ainda é deficiente** e, considerando as informações apresentadas pela GPBIO/GGMED, entendo que a presente proposta de Resolução é de **fundamental importância para melhorarmos esse contexto**.

É válido ressaltar a particularidade do cenário de comercialização envolvendo os radiofármacos no país. Atualmente, são poucas as empresas fabricantes que possuem produtos em comercialização. Até o ano de 2006, o único produtor nacional era a Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) e seus Institutos – em razão do monopólio do governo sobre o manejo da Energia Nuclear com fins Pacíficos.

Com a Emenda Constitucional nº 49, de 08 de fevereiro de 2006, produtores privados se estabeleceram no mercado nacional de radiofármacos, ante a abertura do mercado para a produção, comercialização e utilização de radioisótopos de meia-vida igual ou inferior a duas horas para pesquisa e usos medicinais, agrícolas e industriais.

Assim, o número de produtores no país foi ampliado, porém o rol de produtos distintos permaneceu reduzido pela limitação do tipo de radioisótopo com flexibilização de manejo permitida (tempo de meia vida curto).

Este cenário faz com que a retirada do mercado nacional de um radiofármaco de uso consagrado, sem substituto, possa acarretar no seu **desabastecimento**, com **grande impacto sobre os procedimentos realizados pelos serviços de medicina nuclear no país**.

De acordo com Despacho do Ministério da Saúde (DAET/CGAE/DAET/SAS/MS), SIPAR 01250.033826/2018-11, datado de 18/07/2018, o **radiofármaco é empregado na medicina nuclear tanto para diagnóstico quanto para terapia**.

Frise o Ministério que o radiofármaco é utilizado nos **exames de cintilografia**, sendo administrado em quantidades muito pequenas, não apresentando efeito terapêutico nos pacientes. E que o SUS disponibiliza **mais de 50 procedimentos em medicina nuclear**.

A Coordenação Geral de Atenção Especializada (CGAE) do Ministério da Saúde manifestou **preocupação** quanto ao possível **desabastecimento do mercado**, mas não só essa Coordenação. A Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), o Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) também manifestaram a mesma apreensão.

Ressalto que a maioria dos radiofármacos comercializados em território nacional **não possui o devido registro sanitário**, ficando sua comercialização apenas sob respaldo da RDC nº 70/2014.

A ausência do registro não somente representa um descumprimento da lei, como também traz uma série de dificuldades, seja para a devida atuação dessa Agência na execução de atividades de fiscalização, monitoramento e precificação destes produtos, seja para a autorização dos procedimentos ou ressarcimento de valores pelos planos de saúde.

A atuação regulatória proposta visa a flexibilização de alguns requisitos hoje exigidos para esta classe de medicamentos. A área técnica pondera que, no contexto atual, deve-se considerar que uma regulamentação mais flexível pode ser benéfica, trazendo um cenário melhor do que o atualmente existente.

Com a proposta de nova regulamentação, espera-se que grande parte dos radiofármacos de uso consagrado produzidos no Brasil possam obter o devido registro sanitário e ser efetivamente regularizados. Isso possibilitará à Anvisa avaliar os aspectos de pós-mercado, tais como notificações de eventos adversos e desvios da qualidade, além de possibilitar o controle de preço destes produtos.

Esse conceito referente ao uso consagrado, aplicado quando da elaboração da RDC nº 64/2009, foi baseado na premissa de que tais medicamentos já eram comercializados no Brasil – alguns desde a década de 70 – sem notificações frente à Anvisa de efeitos adversos ou desvios da qualidade.

Especificamente, a norma proposta flexibiliza a apresentação dos seguintes documentos requeridos pela RDC nº 64/2009:

1. A cópia da Licença de Funcionamento da Empresa e/ou do Alvará Sanitário – tal documento **já não é exigido para registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos**, classificados como novos, genéricos e similares, de acordo com a RDC nº 200/2017;
2. A autorização das empresas ou instituições envolvidas na fabricação emitida pela CNEN – o fato dos fabricantes não possuírem licença da CNEN **não implica em risco direto ao produto**. A licença da CNEN está relacionada à saúde de indivíduos ocupacionalmente expostos e do público, bem como o impacto radiológico sobre o meio ambiente, fugindo, portanto, do escopo do registro sanitário; e o
3. Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPFC) – considerando-se as particularidades dos Radiofármacos de uso consagrado, as quais já foram discutidas nesse documento, as condições de Boas Práticas de Fabricação dos produtores abrangidos pela presente proposta **serão avaliadas caso a caso** e com o devido acompanhamento pela área competente da Anvisa, no caso a Gerência-Geral de Fiscalização (GGFIS), conforme será esclarecido adiante.

Convém mencionarmos, ainda, que considerando os relatórios de farmacovigilância enviados pelos fabricantes de Radiofármacos de uso consagrado, para os produtos utilizados para diagnósticos (que é a maioria dos produtos produzidos), existem poucos registros de efeitos adversos. Infere-se, assim, que os radiofármacos utilizados para diagnóstico são seguros, do ponto de vista clínico.

No processo SEI em epígrafe, consta *Relatório de Mapeamento da Situação dos Radiofármacos no Brasil*, o qual ressalta que a não publicação de uma RDC que flexibilize os critérios para concessão de registro para os radiofármacos de uso consagrado **acarretará no indeferimento do registro de diversos produtos utilizados na medicina nuclear no Brasil e, por conseguinte, no desabastecimento do mercado.**

Importante ressaltar que, **por orientação da Terceira Diretoria**, não haveria a necessidade de nova iniciativa regulatória, tendo em vista já existir uma que objetiva, justamente, a revisão da RDC nº 64/2009. E, dada a urgência que o cenário atual requer, a presente minuta de RDC tem por escopo regularizar, ao menos, a situação dos radiofármacos de uso consagrado.

Isso não quer dizer que não haverá a revisão da RDC supramencionada, a qual abrange todos os radiofármacos, mas, **trata-se de regularizar com a celeridade necessária uma situação bastante específica, cujos produtos e produtores são conhecidos pela Anvisa.** Ou seja, trata-se de um universo bem delimitado e passível de acompanhamento, o que justifica a economia processual, a fim de atender o interesse público.

Oportunamente, tal como tem sido a praxe dessa Agência, com seriedade, responsabilidade e com a maior brevidade possível, a RDC nº 64/2009 **será integralmente revisada.**

Entendo que a presente proposta apresenta **impacto extremamente positivo para a sociedade, uma vez que permitirá o adequado monitoramento sanitário e regulatório desses medicamentos.**

Em complemento, comunico que foi juntada ao processo manifestação exarada pela Gerência de Inspeção e Fiscalização de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos, da Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GIMED/GGFIS), consubstanciada por meio da Nota Técnica nº 13/2019/SEI/COIME/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA.

Em sua manifestação, a área expõe que retomará as tratativas junto à COVISA/SP propondo reunião virtual para a semana de 21 a 25/01/2019, visando discussão sobre o plano de ação apresentado pelo IPEN e o estabelecimento de um cronograma conjunto de acompanhamento da sua implementação.

É importante enfatizar isso, ante a patente transversalidade que possui a regularização de radiofármacos. Não se trata apenas da concessão do seu registro pela GGMED – a qual é vista como a protagonista da regularização desses produtos, pois outras áreas dessa Agência igualmente se encontram envolvidas.

Isso porque outras questões estão umbilicalmente relacionadas, tais como:

a) situação das empresas frente ao cumprimento das **Boas Práticas de Fabricação**;

b) o indeferimento das petições de registro protocolizadas no escopo da RDC nº 70/2014 impacta, necessariamente, **em uma discussão de potencial desabastecimento de mercado**, já que se tratam, na maioria das vezes, de produtos em comercialização;

c) enquanto a regularização por meio do registro não é realizada, esses produtos **não estão sujeitos à regulação de preço e dados de comercialização não são reportados à Agência**, o que traz dificuldades para a tomada de decisões que dependam de uma avaliação de risco de desabastecimento do mercado; e por fim

d) o **monitoramento da segurança do uso também fica prejudicado**, visto que os produtos não ficam submetidos às normativas de farmacovigilância, que exigem por exemplo, a elaboração e envio de relatórios periódicos à Agência.

Assim, entendo que, obrigatoriamente, as demais áreas da Anvisa afetas ao tema, como a *Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS)*, a *Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária (GGMON)* e a *Secretaria Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (SCMED)*, devem atuar de maneira efetiva e robusta na discussão do tema, **sendo responsabilidade de todos a busca da melhor alternativa regulatória para a resolução definitiva da questão.**

Por derradeiro, informo que a Procuradoria se manifestou favoravelmente ao prosseguimento da proposta (Parecer nº 00116/2018/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU), com recomendações devidamente avaliadas e discutidas pela área técnica por meio do Despacho nº 213/2018/SEI/GPBIO/GGMED/DIARE/ANVISA.

3. Voto

Diante de todas as considerações aqui expostas, **VOTO** pela **APROVAÇÃO** da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC que dispõe sobre o registro de medicamentos radiofármacos de uso consagrado fabricados em território nacional e altera, pontualmente, a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 64, de 18 de dezembro de 2009.

Determino que a **GGMED** dê continuidade, com a urgência que o caso requer, à revisão da RDC nº 64/2009, a fim de se construir um novo marco regulatório capaz de atender às particularidades dessa categoria de medicamentos e regularizar o cenário sanitário nacional dos radiofármacos.

Determino que a **GGFIS**, após tratativas com a COVISA/SP, estabeleça, até o final de fevereiro/2019, um cronograma de acompanhamento do IPEN, por ser este o produtor da maior parte dos medicamentos Radiofármacos contemplados pela presente proposta.

Determino que a **GGMON** avalie e se manifeste quanto aos relatórios de farmacovigilância dos medicamentos Radiofármacos a serem registrados de acordo com a presente proposta, considerando o perfil de segurança e efetividade desses medicamentos.

Esse é o voto que submeto à apreciação e deliberação desta diretoria colegiada.

Alessandra Bastos Soares

Diretora da Segunda Diretoria – DIRE2



Documento assinado eletronicamente por **Alessandra Bastos Soares, Diretora**, em 22/01/2019, às 19:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **0461442** e o código CRC **1A86DDDF**.

Referência: Processo nº 25351.937679/2018-72

SEI nº 0461442