

VOTO Nº 226/2020/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.901595/2017-10

Retorno de vista referente às propostas de **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC)**, que dispõe sobre o registro, notificação, importação e controle de qualidade de radiofármacos, de **Instrução Normativa – IN**, que regulamenta a documentação necessária para o protocolo de registro de radiofármaco e de **Instrução Normativa – IN**, que regulamenta a lista de radiofármacos passíveis de apresentarem dados de literatura para comprovação da segurança e eficácia.

Área responsável: GPBIO/GGMED

Agenda Regulatória 2017-2020: Tema nº 7.6 - Registro de produtos radiofármacos

Relator: Marcus Aurélio Miranda de Araújo

Vista: Alessandra Bastos Soares

1. **Relatório**

Trata-se de retorno de vista referente às seguintes propostas de revisão da [RDC nº 64, de 18 de dezembro de 2009](#), que dispõe sobre o registro de radiofármacos:

- **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC**, que dispõe sobre o registro, notificação, importação e controle de qualidade de radiofármacos (SEI 1266557);
- **Instrução Normativa – IN**, que regulamenta a documentação necessária para o protocolo de registro de radiofármaco (SEI 1266538); e
- **Instrução Normativa – IN**, que regulamenta a lista de radiofármacos passíveis de apresentarem dados de literatura para comprovação da segurança e eficácia (SEI 1266548).

As propostas em questão foram relatadas pelo Diretor Relator Marcus Aurélio Miranda de Araújo na Reunião Ordinária Pública (ROP) nº 18/2020, momento em que proferiu o Voto nº 224/2020/SEI/DIRE5/ANVISA (SEI 1190604).

Apresentados os seus fundamentos, solicitei vista do processo, uma vez que o Voto citado continha sugestão de inclusão da definição de radiofármaco de uso *in-house* que precisava ser esclarecida (SEI 1217475) e a Minuta de RDC proposta pelo Relator (SEI 1217475) substituía a isenção de registro de alguns radiofármacos pela notificação simplificada.

Considerando a Nota nº 68/2020 da Procuradoria Federal junto à Anvisa (SEI 1217772) e a fim de mensurar o impacto das propostas, foi realizada consulta às áreas relacionadas ao tema (GEGAR, GELAS, GGFIS e GGPAF), tendo sido acatadas as sugestões

recebidas.

2. **Análise**

Estas propostas de RDC e INs, que revisam a RDC nº 64/2009, têm como principal objetivo flexibilizar alguns requisitos regulatórios **para facilitar a entrada de novos radiofármacos no mercado**, visto que desde a publicação deste primeiro marco regulatório de radiofármacos no país, as empresas têm tido muita dificuldade de se adequar aos requisitos estabelecidos.

A Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear tem manifestado a importância da **disponibilização destes medicamentos**, os quais são imprescindíveis para a medicina nuclear, tanto para o diagnóstico como para o tratamento de pacientes com diferentes tipos de câncer. Além da oncologia, eles são utilizados também em outras áreas médicas como a cardiologia, hematologia e a neurologia.

O radiofármaco é um medicamento que contém um elemento químico radioativo chamado **radionuclídeo**, o qual ligado a uma substância não radioativa (carregador ou ligante) que pode ser **um produto biológico ou um componente não-radioativo para marcação**, apresenta afinidade química ou biológica com determinado órgão ou tecido do corpo humano e transporta a substância radioativa para o local a ser diagnosticado ou tratado.

No caso dos **radiofármacos para diagnóstico**, o decaimento do radionuclídeo emite radiação eletromagnética penetrante que atravessa os tecidos, podendo ser detectada externamente por equipamentos como os tomógrafos. No caso dos **radiofármacos para tratamento**, há a emissão de radiação ionizante para tratar doenças de forma direcionada, atingindo alvos específicos tumorais como, por exemplo, o câncer da tireoide, linfomas ou metástases ósseas.

Até o ano de 2006, os radiofármacos tinham sua produção e comercialização como **monopólio da União**, sendo comercializados pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) e institutos ligados a ela, principalmente o Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN). Com a [Emenda Constitucional nº 49, de 8 de fevereiro de 2006](#), houve a **abertura do mercado para os radiofármacos de meia-vida curta (menos de 2 horas)**.

Desde então, tem havido um aumento na demanda por estes medicamentos, principalmente os que contêm os **radionuclídeos Flúor 18 (F18) e Gálio-68 (Ga68)**, os quais ligados a um componente não-radioativo para marcação com afinidade para determinada parte do corpo conseguem detectar o câncer em sua fase bastante inicial por meio de exames de imagem molecular com tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT).

Para esses radiofármacos de **meia-vida curta** é necessário que a produção seja **próxima ao local de administração**, existindo atualmente duas formas de produzir estes radionuclídeos:

- por meio de um **cíclotron**, que é um equipamento comumente utilizado para a aceleração de partículas a energias suficientes para produzir radionuclídeos, como é o caso do F18 (meia-vida de **110 minutos**).; e
- por meio de um **gerador de radionuclídeos**, em que um radionuclídeo de meia-vida curta (filho) é obtido a partir do decaimento de um radionuclídeo “pai” de meia-vida longa, como é o caso do Gálio-68 (meia-vida de **68 minutos**). Os geradores facilitam a disponibilização de radionuclídeos de meia-vida curta sem a necessidade do cíclotron.

Fiz esta breve introdução para mostrar o **contexto único** destas propostas e dizer que estamos falando de medicamentos que, por suas **características radioativas**, têm especificidades no desenvolvimento, na produção, no controle de qualidade, na logística de distribuição, no tamanho do mercado, na rotulagem, no tamanho dos lotes e na estabilidade.

Passados **11 anos da publicação do marco regulatório de radiofármacos**, a Anvisa agiu em vários momentos na tentativa de evitar o desabastecimento destes medicamentos. Por meio da [RDC nº 66, de 13 de dezembro de 2011](#), prorrogou o prazo de adequação da RDC nº 64/2009 e, com a publicação da [RDC nº 70, de 22 de dezembro de 2014](#), suspendeu o prazo de adequação vigente à época exclusivamente para os radiofármacos que já **estavam em comercialização no país**.

Ainda, a fim de atender ao interesse público, publicou a [RDC nº 263, de 4 de fevereiro de 2019](#), que flexibilizou a apresentação de documentos para a concessão de registro destes **radiofármacos que já eram comercializados** no Brasil.

A área técnica alega que a RDC nº 64/2009 está desatualizada frente a regulações de outras agências internacionais e que o conceito a ser aplicado para radiofármacos que são passíveis de apresentar dados de literatura precisa ser atualizado. Destaca que a necessidade de revisão da RDC nº 64/2009 ficou ainda mais evidente após **julho de 2015**, quando as empresas peticionaram seus processos de registro e houve o início das análises técnicas, com a troca de experiências sobre as análises com outras agências reguladoras.

Como exemplo de desatualização podem ser citados os radiofármacos oriundos dos **cíclotrons e reatores** citados anteriormente, os quais recebem uma tratativa **mais simplificada** quanto ao registro sanitário em outros países. Na RDC nº 64/2009 estes medicamentos são tratados como todos os outros radiofármacos, o que inviabilizou até agora a sua regularização sanitária.

Como consequência disso, **algumas excepcionalidades foram concedidas** como, por exemplo, para o radiofármaco 18F-PSMA-1007, aplicado para diagnóstico de câncer de próstata utilizando PET/CT, condicionadas à submissão pela empresa do pedido de registro do medicamento à Anvisa (SEI 1161870, 1158653, 1048050).

O Voto do Diretor Relator sugere a inclusão na proposta de RDC do conceito de **radiofármacos de uso in-house** que consiste em manipular um radiofármaco no serviço de medicina nuclear sem o devido registro sanitário, e dispensá-lo para um paciente específico, mediante prescrição de um Médico Nuclear, com a realização da produção e do controle de qualidade por um responsável técnico capacitado.

Quanto a isso a área técnica esclarece que este conceito foi incluído no texto inicial que era restrito às **indústrias farmacêuticas**, mas como ele é relacionado aos serviços de medicina nuclear e se assemelha ao conceito de magistral, **não é da competência da área de registro de medicamentos** e já é abordado na regulamentação de outras áreas da Anvisa: [RDC nº 38, de 4 de junho de 2008](#); [IN nº 37, de 21 de agosto de 2019](#); [RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019](#); e [RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007](#).

Após as [Consultas Públicas nº 703, 704 e 705, de 28/08/2019](#), que receberam contribuições por 60 dias, a **Consulta Dirigida** de 22 de abril de 2020 por 15 dias (SEI 1134502) e o [Diálogo Setorial](#) de 22 de julho de 2020 com empresas, associações e entidades que representam fabricantes e importadores de radiofármacos, esta definição foi excluída do texto da RDC por ter trazido muitas dúvidas interpretativas.

Considerando ainda que estes radiofármacos de uso *in-house* já possuem regulamentação, na proposta inicial optou-se pela **isenção do registro para estes medicamentos**, em analogia com a prática internacional, para evitar novos pedidos de excepcionalidade e para não restringir a oferta de novos radiofármacos no mercado. Pode-se dizer que esta é a **principal alteração** da proposta de RDC apresentada após a CP.

Entretanto, como o **Relator** sugeriu que estes medicamentos sejam notificados, avaliamos que cabe realmente uma **notificação bastante simplificada** com o intuito de deixar claro quais requisitos estes medicamentos precisam cumprir para serem enquadrados como notificados e para a Anvisa ter a rastreabilidade da produção destes medicamentos no Brasil até que alguma empresa tenha o registro.

Sendo assim, foi estabelecido que os **radiofármacos isentos de registro, regularizados mediante notificação**, devem atender aos seguintes requisitos, em consonância com o que é exigido mundialmente:

- I - não deve haver radiofármaco com IFA idêntico registrado na Anvisa;
- II - deve ser comercializado pronto para o uso, na sua forma radiomarcada;
- III - deve ser produzido mediante prescrição por profissional legalmente habilitado, para paciente(s) específico(s);
- IV - a produção não deve ultrapassar **100 prescrições por radiofármaco**, por semana, por unidade produtora;
- V - não deve existir medicamento registrado na Anvisa, com finalidade diagnóstica ou terapêutica equivalente, disponível no mercado;
- VI - deve ser produzido no Brasil em unidade produtora que possua Licença de Funcionamento e Autorização de Funcionamento para Fabricar Medicamentos;
- VII - deve ser produzido em unidade produtora que comprove o cumprimento das respectivas Boas Práticas de Fabricação;
- VIII - deve ser produzido em unidade produtora devidamente autorizada e licenciada pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN); e
- IX - a unidade produtora do radiofármaco deve possuir laboratório de controle de qualidade próprio devidamente equipado para realizar os ensaios necessários para a liberação do radiofármaco.

Outras **alterações importantes** das propostas foram o aperfeiçoamento do texto para uma maior clareza, a criação de uma proposta de IN com os requisitos de qualidade para facilitar a adequação ao CTD (Documento Técnico Comum) e a atualização dos radiofármacos que são passíveis de apresentar dados de literatura para comprovação da segurança e eficácia. Como forma de deixar o conteúdo das propostas ainda mais claro, a área técnica se prontificou a elaborar um documento de **“Perguntas e Respostas”**.

Cabe destacar que neste período de vista do processo foi realizada somente uma única alteração da isenção de registro para uma notificação bastante simplificada de alguns radiofármacos e outras **“alterações menores”** correspondentes à formatação do texto, sendo **mantido tudo o que foi discutido com o setor durante todas as etapas do processo regulatório**.

Adicionalmente, reitero a importância destas propostas para o desenvolvimento e crescimento da medicina nuclear brasileira, a qual tem utilizado os radiofármacos para revolucionar o diagnóstico e o tratamento de diversas doenças. Além disso, existe uma perspectiva de outra abertura do mercado, pois está em andamento a [PEC nº 517 de 2010](#), que tem o objetivo de quebrar o monopólio para manipulação de radionuclídeos com **meia vida acima de 120 minutos por empresas privadas**.

Por fim, os textos propostos são fruto de um processo que seguiu as Boas Práticas Regulatórias e que foi intensivamente discutido com todos os envolvidos. A Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO) está de parabéns pela **condução transparente** deste processo de revisão e pelo êxito no **desafio** de regular medicamentos de **tamanho complexidade**, sempre prezando pela sua segurança, eficácia e qualidade.

Sendo assim, considerando a importância do registro dos radiofármacos num **mercado em crescimento**, bem como a relevância e a necessidade de se manter a **regulação sanitária atualizada e efetiva**, estas propostas são **bastante adequadas**.

Ademais, elas vão em direção à **convergência regulatória internacional** e à **elevação do padrão de qualidade regulatória da Anvisa para** não representar uma barreira à **necessidade de inovação em radiofármacos**, mantendo o acesso da população a medicamentos com comprovação de qualidade, segurança e eficácia.

Informo que a Procuradoria Federal junto à Anvisa se manifestou **favoravelmente ao prosseguimento da proposta** (Parecer nº 00204/2020/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU - SEI 1265056), desde que atendidas as suas recomendações formais e materiais, o que foi devidamente acatado pela área técnica. Para a correta instrução processual, foram apresentadas as **devidas justificativas técnicas** para a isenção de registro de alguns radiofármacos e para a alteração de isenção de registro para notificação. Também foram analisadas e acatadas as contribuições das áreas técnicas consultadas, conforme recomendação.

Em relação à **manifestação do SINDIFAR**, informo que as taxas para os medicamentos radiofármacos estão sendo revistas e serão cobradas **taxas diferentes** para os radiofármacos novos e para os radiofármacos que constam na IN que regulamenta a lista de radiofármacos passíveis de apresentarem dados de literatura para comprovação da sua segurança e eficácia.

3. Voto

Pelo exposto, **VOTO - com o Diretor Relator - pela APROVAÇÃO** das Minutas de **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC**, que dispõe sobre o registro, notificação, importação e controle de qualidade de radiofármacos (SEI 1266557), de **Instrução Normativa – IN**, que regulamenta a documentação necessária para o protocolo de registro de radiofármaco (SEI 1266538); e de **Instrução Normativa – IN**, que regulamenta a lista de radiofármacos passíveis de apresentarem dados de literatura para comprovação da segurança e eficácia (SEI 1266548), sendo que as Minutas anexadas ao processo por esta Diretoria não contêm nenhuma alteração de mérito em relação à apresentada pelo Diretor Relator, mas, tão-somente, alterações de texto e forma pontuais e a simplificação dos documentos a serem apresentados para os medicamentos isentos de registro, regularizados mediante notificação, em razão das especificidades destes medicamentos. Além disso, foi mantida a lista sugerida pela área técnica para a IN dos produtos passíveis de apresentar dados de literatura. É como voto Senhor Presidente.

ALESSANDRA BASTOS SOARES

Diretora

Segunda Diretoria



Documento assinado eletronicamente por **Alessandra Bastos Soares, Diretora**, em 16/12/2020, às 11:54, 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 **1263986** e o código CRC **652F369C**.

Referência: Processo nº 25351.901595/2017-10

SEI nº 1263986