

CONSULTA PÚBLICA - CP Nº 704, DE 23 DE AGOSTO DE 2019

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV aliado ao art. 7º, III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, III, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve submeter à consulta pública, para comentários e sugestões do público em geral, proposta de ato normativo, conforme deliberado em reunião realizada em 20 de agosto de 2019, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

Art. 1º Fica estabelecido o prazo de 60 (sessenta) dias para envio de comentários e sugestões ao texto da Proposta de iniciativa complementar para revisão da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 64, de 18 de dezembro de 2009, que dispõe sobre o registro de radiofármacos no país, conforme Anexo.

Parágrafo único. O prazo de que trata este artigo terá início 7 (sete) dias após a data de publicação desta Consulta Pública no Diário Oficial da União.

Art. 2º A proposta de ato normativo estará disponível na íntegra no portal da Anvisa na internet e as sugestões deverão ser enviadas eletronicamente por meio do preenchimento de formulário específico, disponível no endereço: http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=49635.

§1º As contribuições recebidas são consideradas públicas e estarão disponíveis a qualquer interessado por meio de ferramentas contidas no formulário eletrônico, no menu “resultado”, inclusive durante o processo de consulta.

§2º Ao término do preenchimento do formulário eletrônico será disponibilizado ao interessado número de protocolo do registro de sua participação, sendo dispensado o envio postal ou protocolo presencial de documentos em meio físico junto à Agência.

§3º Em caso de limitação de acesso do cidadão a recursos informatizados será permitido o envio e recebimento de sugestões por escrito, em meio físico, durante o prazo de consulta, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - GGMed, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

§4º Excepcionalmente, contribuições internacionais poderão ser encaminhadas em meio físico, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Assessoria de Assuntos Internacionais – AINTE, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no art. 1º, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária promoverá a análise das contribuições e, ao final, publicará o resultado da consulta pública no portal da Agência.

Parágrafo único. A Agência poderá, conforme necessidade e razões de conveniência e oportunidade, articular-se com órgãos e entidades envolvidos com o assunto, bem como aqueles que tenham manifestado interesse na matéria, para subsidiar posteriores discussões técnicas e a deliberação final da Diretoria Colegiada.

WILLIAM DIB
Diretor-Presidente



Documento assinado eletronicamente por **William Dib, Diretor-Presidente**, em 26/08/2019, às 15:33, 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 **0707061** e o código CRC **5EC70215**.

ANEXO PROPOSTA EM CONSULTA PÚBLICA

Processo nº: 25351.901595/2017-10

Assunto: Proposta de iniciativa complementar para revisão da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 64, de 18 de dezembro de 2009, que dispõe sobre o registro de radiofármacos no país.

Agenda Regulatória 2017-2020: Tema 7.6

Área responsável: Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos - GPBIO

Diretor Relator: Fernando Mendes Garcia Neto

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

MINUTA DE INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN

INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº [Nº], DE [DIA] DE [MÊS POR EXTENSO] DE [ANO]

	Regulamenta a documentação necessária para o protocolo de registro de produto radiofármaco.
--	---

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, V, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve adotar a seguinte Instrução Normativa, conforme deliberado em reunião realizada em XX de XX de 201..., e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Art. 1º A presente Instrução Normativa (IN) regulamenta a documentação necessária para o protocolo de registro de produto radiofármaco, de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº xx, de xx de xxxxxx de 20XX e suas atualizações, com relação a:

Anexo I - Documentação Administrativa;

Anexo II - Documentação Técnica de Qualidade.

Art. 2º A ausência do CBPF válido emitido pela Anvisa, solicitado conforme item 5 da seção I do Anexo I desta IN, não impedirá a submissão do pedido de registro, mas impedirá sua aprovação.

Art. 3º Conforme documentação listada na seção III do Anexo II desta IN, o prazo de validade do produto deve ser especificado e justificado pelo fabricante, por meio de estudos de estabilidade, antes e após a reconstituição e/ou marcação radioativa do produto, no caso dos componentes não radioativos para marcação com um componente radioativo, levando em conta produtos de degradação radioquímicos e radionuclídicos.

CAPÍTULO II

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 4º Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação.

DIRETOR PRESIDENTE

ANEXO

Anexo I - Documentação Administrativa

Seção I – Relatório Administrativo

- 1 - Formulários de petição de registro - FP.1 e FP.2, devidamente preenchidos;
- 2 - Comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária, ou comprovante de isenção, quando for o caso;
- 3 - Cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica, atualizado, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia;
- 4 - Informações adicionais sobre controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível, de acordo com a legislação vigente, quando aplicável;
- 5 - Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) válido e emitido pela Anvisa, para a linha de produção na qual o medicamento objeto de registro será fabricado, ou cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do certificado de BPF;
 - 5.1 - No caso de existir mais de um local de fabricação ou de etapas de produção, a documentação descrita no item 5 deverá ser apresentada para cada empresa envolvida na cadeia produtiva do medicamento;
 - 5.2 - No caso de produtos importados, a cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do certificado de BPF deverá ser acompanhada de cópia de documento de comprovação de boas práticas de fabricação de produtos farmacêuticos, por linha de produção, válido e emitido pelo órgão responsável pela Vigilância Sanitária do país fabricante.

Anexo II - Da Documentação Técnica da Qualidade

Seção I - Relatório Técnico

- 1 - Nome e endereço do fabricante do IFA e do fabricante do radiofármaco.
- 2 - Informações sobre as propriedades farmacológicas do produto como segue:
 - 2.1- Posologia: indicar a faixa de atividade por uso e especificar e se existe diferentes combinações de dose por indicação terapêutica / diagnóstica;
 - 2.2- Meia-vida biológica;
 - 2.3- Biodistribuição; e
 - 2.4- Propriedades farmacodinâmicas, farmacocinéticas e toxicologia na forma aplicável ao radiofármaco, incluindo o radionuclídeo e a porção não radionuclídica.
- 3 - Informações sobre as características físico-químicas do(s) IFA(s), como segue:
 - 3.1- Fórmula estrutural;
 - 3.2- Fórmula molecular;

- 3.3- Peso molecular;
 - 3.4- Sinonímia e referência completa;
 - 3.5- Forma física;
 - 3.6- Ponto de fusão;
 - 3.7- Solubilidade;
 - 3.8- Propriedades organolépticas;
 - 3.9- Polimorfismo, discriminando as características do polimorfo utilizado e de outros relacionados ao princípio ativo;
 - 3.10- Quiralidade, quando aplicável;
 - 3.11- Descrever a relação sal/base e os excessos utilizados;
 - 3.12- Espectro de infravermelho da molécula; e
 - 3.13- Outras análises necessárias à correta identificação e quantificação da(s) molécula(s), apresentadas pelo produtor ou a critério da Anvisa.
- 4 - Informações sobre o radiofármaco produto acabado, como segue:
- 4.1- Denominação do produto;
 - 4.2- Forma farmacêutica e apresentação;
 - 4.3- Vias de administração;
 - 4.4- Composição qualitativa: deve ser indicada a origem do radionuclídeo, o tipo de radiação e qualquer composto essencial para a marcação;
 - 4.5- Composição quantitativa (concentração radioativa): a radioatividade deve ser expressa em Becquerel (Bq) e em Curie (Ci) numa dada data;
 - 4.6- Identificação: descrever o decaimento radioativo, a meia vida física e a energia da radiação;
 - 4.7- Medida da radioatividade total: acompanhada da data e da hora em que a medida foi realizada; e
 - 4.8- Condições de armazenamento.
- 5 - Informações sobre as propriedades radionuclídicas e radioquímicas do radiofármaco produto acabado, como segue:
- 5.1- Pureza radionuclídica, descrevendo todas as possíveis impurezas radionuclídicas com suas características físicas estabelecidas. Devem ser descritas aqui as alterações nos níveis destas impurezas durante o tempo de vida do produto;
 - 5.2- Pureza radioquímica, descrevendo todas as impurezas que influenciam na pureza radioquímica ou na biodistribuição do produto;
 - 5.3- Atividade específica e concentração radioativa;
 - 5.4- Pureza química, apresentando o possível efeito da radiólise na pureza;
 - 5.5- Pureza enantiomérica; e
 - 5.6- Identidade e radioatividade específica, quando aplicável.
- 6 - Especificamente para componentes não-radioativos para marcação com um componente radioativo, além dos demais itens listados acima, o proponente deve apresentar:
- 6.1- Fórmula estrutural com a descrição da estrutura do composto marcado;
 - 6.2- Composição quantitativa (concentração radioativa): especificar a quantidade química da substância ativa;
 - 6.3- Armazenamento, indicando as condições de armazenamento antes e após marcação;

6.4- O teste de pureza radionuclídica do produto marcado pode ser omitido se o teste for realizado no eluato utilizado para a marcação, com a apresentação da devida justificativa; e

6.5- As especificações de qualidade do produto acabado devem incluir testes que comprovem o desempenho dos produtos após marcação.

6.6- Descrição geral da estrutura, operação e recomendações de uso dos sistemas de geração de eluato que sejam compatíveis com o produto a ser marcado.

7 - Especificamente para Radionuclídeos, além dos demais itens o proponente deve apresentar:

7.1- Fórmula estrutural;

7.2- Especificação da fonte (fissão ou não fissão);

7.3- Características de decaimento (meia-vida, tipo, energia e probabilidade de emissão para o mais frequente);

7.4- Informação sobre se o radionuclídeo é livre de carreador, adicionado a um carreador ou não adicionado a um carreador;

7.5- Composição qualitativa: para os geradores, devem ser indicados tanto os radionuclídeos originais, como seus produtos de decaimento; e

7.6- No caso de eluatos de geradores, testes para a atividade específica, radionuclídeos-pai, radionuclídeos-filho e para outras impurezas radionuclídicas e químicas do gerador devem ser apresentados. Também devem ser definidas e apresentadas as especificações para os materiais que acompanham o gerador, para a sua eluição.

Seção II - Relatório de produção e controle de qualidade

1- Fórmula completa com a descrição detalhada de todos os seus componentes de acordo com a Denominação Comum Brasileira - DCB;

2 - Descrição da quantidade de cada substância, expressa no sistema métrico decimal ou unidade padrão;

3 - Funções que as substâncias desempenham na fórmula, descrevendo a influência da radioatividade sobre estas substâncias;

4 - Tamanho mínimo e máximo do lote industrial a ser produzido, definidos e justificados por dados de validação do processo, e tamanho de lote padrão para comercialização;

5 - Descrição de todas as etapas da produção, contemplando os equipamentos utilizados na fabricação do medicamento com detalhamento do desenho, do princípio de funcionamento e da capacidade máxima individual:

5.1- Descrição detalhada de todas as etapas de produção;

5.1.1- Para os casos de produtos que são liberados antes que todos os resultados dos testes com o produto acabado estejam disponíveis, o filtro utilizado na filtração final deve ser testado para integridade antes da liberação do produto, de acordo com as especificações farmacopeicas;

5.2- Validações das etapas críticas de processo, incluindo a validação da filtração esterilizante, quando aplicável;

5.3- Especificamente para os casos em que se faz necessária a utilização de um gerador de radionuclídeos, deverá ser apresentada uma descrição geral do sistema do gerador, com uma descrição detalhada dos componentes que poderiam ter uma influência na composição do eluato e no procedimento de eluição. Na descrição geral do sistema do gerador devem estar incluídas todas as recomendações para o uso, medidas para evitar o mau funcionamento devido ao uso incorreto e os métodos para a obtenção e manutenção da esterilidade durante a produção;

6 - Metodologias dos controles em processo;

7 - Código ou convenção utilizado pela empresa para identificação do lote de produção e do lote de comercialização, que permitam a sua rastreabilidade;

8 - Controle de qualidade de todas as matérias-primas:

8.1- descrição pormenorizada das especificações e limites dos parâmetros de análise; e

8.2- métodos analíticos de controle de qualidade, incluindo identificação e quantificação de todas as matérias-primas e de seus principais contaminantes. Os valores de referência para cada parâmetro devem ser aqueles descritos em compêndios oficiais reconhecidos pela Anvisa, de acordo com a legislação vigente, acompanhados da respectiva referência. No caso de compêndio oficial não reconhecido pela Anvisa, apresentar as especificações com os métodos analíticos devidamente validados para a matéria-prima em questão, indicando a fonte bibliográfica de referência para o seu desenvolvimento.

9 - Controle de qualidade do produto terminado:

9.1- Descrição detalhada de todos os métodos analíticos conforme monografia do produto em compêndios oficiais reconhecidos pela Anvisa, de acordo com a legislação vigente, acompanhados da respectiva referência bibliográfica, validação ou adequabilidade, conforme o caso, realizadas de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 166, de 24 de julho de 2017, e suas atualizações;

9.2- Especificações acompanhadas de referência bibliográfica;

9.3- Gráfico do perfil de dissolução, quando aplicável;

9.4- Excepcionalmente, nos casos onde não é possível obter os resultados de todos os testes antes que o produto final seja liberado, deve ser apresentada justificativa técnica com a descrição de quais testes são realizados antes da liberação do produto para o uso e quais são realizados ou finalizados após a liberação; e

9.5- Resultados de teste relativo ao tamanho das partículas para os radiofármacos em suspensão e/ou para os radiofármacos cujo tamanho das partículas seja característica fundamental ao perfil de distribuição e mecanismo de ação do mesmo.

10 - Pureza das substâncias: Descrição da influência da pureza de qualquer substância utilizada na produção do radiofármaco, em unidades automatizadas ou não, e dos parâmetros deste processo na qualidade da preparação final.

11 - Impurezas:

11.1- Descrição das impurezas potenciais e reais em relação ao efeito direto para o paciente e à possível influência na pureza radioquímica e/ou na biodistribuição do medicamento com prováveis consequências para a obtenção da imagem; e

11.2- Para os casos em que as impurezas não estejam descritas e especificadas nas monografias oficiais, devem ser desenvolvidos e validados os métodos para o controle destas impurezas.

12 - Especificações do material de embalagem primária:

12.1- Descrição da compatibilidade do produto marcado com o recipiente e a tampa da embalagem que o contém, juntamente com a validação, quando aplicável; e

12.2- Descrição dos problemas de compatibilidade entre o produto e os materiais utilizados desde o preparo até a aplicação do medicamento ao paciente, como seringas, agulhas e tampas utilizadas nos frascos.

13 - Cópia do dossiê de produção e controle de qualidade de um lote industrial.

14 - Especificamente para radionuclídeos e eluato de geradores de radionuclídeos, além dos demais itens o proponente deve apresentar:

14.1- Descrição de todas as etapas da produção, contemplando os equipamentos empregados, relatando a fonte de qualquer material alvo de irradiação e o local no qual a irradiação ocorre.

15- Especificamente para radionuclídeos e radiofármacos prontos para o uso, quando aplicável, além dos demais itens o proponente deve apresentar a descrição completa do processo de produção:

15.1- Isolamento ou fabricação do material radioativo bruto, incluindo a transformação nuclear;

15.2- Transformações que não são de interesse, mas que podem ocorrer sob as condições de irradiação utilizadas devido a impurezas isotópicas presentes no material alvo;

15.3- Condições de irradiação;

15.4- Efeito das variações nas reações nucleares;

15.5- Descrição e validação dos processos de separação; e

15.6- Influência da geometria da câmara do alvo e seu material.

16 - Especificamente para os componentes não-radioativos para marcação com um componente radioativo, além dos demais itens o proponente deve apresentar:

16.1- Procedimentos de marcação detalhados. A adequação do procedimento de marcação proposto deve ser completamente demonstrada, usando os extremos de volume e radioatividade recomendada;

16.2- A especificação do material radioativo necessário à marcação deve ser estabelecida. A especificação deve incluir: conteúdo da radioatividade, volume, pureza e pH;

16.3- Devem ser detalhadas e justificadas as instruções para o preparo final (tempo de reação e qualquer procedimento necessário para o preparo, incluindo diluição antes da administração, quando relevante);

16.4- Descrição de exigências especiais de qualidade para o diluente, quando aplicável; e

16.5- Procedimentos de controle de qualidade que serão aplicados pelo usuário final devem ser justificados durante o desenvolvimento farmacêutico. O método de controle de qualidade indicado pelo fabricante para ser utilizado pelo usuário final deve ter sido previamente validado.

Seção III – Relatório de Estabilidade

1 - No ato do protocolo de pedido de registro de radiofármaco o proponente deverá apresentar os resultados do estudo de estabilidade acelerada e de longa duração para, no mínimo, três lotes, de acordo com a Resolução RE nº 01, de 29 de julho de 2005, e suas atualizações. Devendo ser observadas as seguintes especificidades:

1.1 - Para os radiofármacos prontos para o uso, o estudo deve ser feito com a concentração máxima do produto. O prazo de validade após o tempo de produção deve ser estabelecido. O estabelecimento da validade após calibração também pode ser aceito, uma vez que o período de tempo entre a produção e a calibração é conhecido. A relação entre a data de produção, a data de calibração e a data de uso devem ser estabelecidas. A influência do tempo na especificação do produto (ex: pureza radionuclídica) e na sua eficiência devem ser descritas;

1.2 - Para a submissão do estudo de estabilidade, quando não for possível a realização do estudo de longa duração de 12 (doze) meses e do acelerado de 6 (seis) meses, a frequência do teste deve ser adaptada, de forma que os dados de, no mínimo, 5 (cinco) pontos de teste (incluindo o inicial) sejam apresentados na submissão;

1.3 - Para os componentes não-radioativos para marcação com um componente radioativo, a validade e as condições recomendadas de armazenamento do produto reconstituído e/ou marcado radioativamente devem ser definidas e justificadas. Devem ser apresentados dados sobre a estabilidade (incluindo a eficiência de marcação e a biodistribuição, quando aplicável) do componente não radioativo (para estimativa da validade), do produto reconstituído e/ou marcado radioativamente utilizando um máximo de conteúdo de radionuclídeos e volume do meio de reconstituição (para estabelecer o máximo da validade de marcação). Sempre que aplicável, deve ser realizado o teste de degradação forçada do produto;

1.4 - Para os componentes não-radioativos para marcação com um componente radioativo, nos quais seja possível a utilização de mais de um eluato de radionuclídeo (mesmo radionuclídeo, porém

fabricantes distintos) ou solução de radionuclídeo, o estudo de estabilidade pós-marcação deve ser realizado com todas as opções possíveis;

1.5 - Para os eluatos provenientes dos geradores de radionuclídeos, devem ser definidas e justificadas a validade e as condições recomendadas de armazenamento dos diferentes materiais que permitem a eluição. Deve ser apresentada a influência do tempo e frequência da eluição na qualidade do eluato;

1.6 - Para os radiofármacos preparados em frascos multidose, a estabilidade seguida da retirada sucessiva de doses, simulando o uso real do produto, deve ser investigada e estabelecida, estando de acordo com o prazo de utilização proposto; e

1.7 - O estudo de estabilidade também deve ser realizado para os insumos radiofarmacêuticos ativos, de forma a comprovar a qualidade da solução nas condições estabelecidas.

Seção IV – Modelos de Bulas e Rótulos

1- No ato do protocolo de pedido de registro de radiofármaco, o proponente deverá apresentar modelo de texto de bula para o profissional de saúde e texto de bula para o paciente. Além das exigências mínimas de informação previstas na legislação vigente, os textos de bula dos radiofármacos devem conter:

1.1- Nome do produto e descrição de seu uso;

1.2- Conteúdo dos componentes não radioativos para marcação com componente radioativo;

1.3- Identificação e exigências de qualidade referentes aos materiais de radiomarcagem utilizados no preparo do radiofármaco;

1.4- Instruções de preparo do radiofármaco, incluindo a faixa de atividade e o volume, ambos com indicação das exigências de armazenamento para o radiofármaco preparado;

1.5- Alertas e precauções referentes aos componentes e ao radiofármaco preparado, incluindo aspectos relativos à radioproteção;

1.6- Farmacologia e toxicologia na forma aplicável aos radiofármacos, incluindo a via de eliminação e a meia-vida efetiva;

1.7- A posologia recomendada do radiofármaco, especificando a indicação se houver mais de uma combinação de atividade/indicação;

1.8- Precauções a serem tomadas durante a preparação radiofarmacêutica e administração do produto e as precauções especiais para o descarte do recipiente e do radiofármaco não utilizado;

1.9- Procedimentos necessários para a preparação prévia ao exame, no caso de Radiofármacos para uso diagnóstico;

1.10- Indicação dos métodos analíticos e especificações para verificação da pureza radioquímica;

1.11- Para os componentes não radioativos para marcação com um componente radioativo, deverá constar informação específica listando relação de fabricantes de gerador de radionuclídeos cujos eluatos foram testados e considerados compatíveis com o produto;

1.12- Para os eluatos de geradores e para as soluções de radionuclídeos, informações detalhadas sobre a utilização de tais componentes devem constar na bula do profissional de saúde.

2- No ato do protocolo de pedido de registro de radiofármaco, o proponente deverá apresentar modelo de rótulo de embalagem primária e secundária. Além das exigências mínimas de informação previstas na legislação vigente, os rótulos das embalagens primária e secundária dos radiofármacos devem conter:

2.1 - A radioatividade por dose unitária:

2.1.1- Para gases e líquidos: a quantidade de radioatividade total no recipiente ou a concentração de radioatividade por mililitro numa dada data e, se necessário, a identificação do horário, juntamente com o volume no recipiente;

- 2.1.2- Para sólidos: a quantidade de radioatividade total numa dada data e, se necessário, a identificação do horário;
 - 2.1.3- Para cápsulas: a radioatividade por cápsula numa dada data e, se necessário, a identificação do horário e o número de cápsulas no recipiente/radioatividade total do conteúdo da embalagem;
 - 2.2 - Incluir o alerta: USO RESTRITO A HOSPITAIS, quando aplicável;
 - 2.3- O símbolo internacional de radioatividade;
 - 2.4- Descrição completa dos componentes da fórmula.
- 3- Para os insumos radiofarmacêuticos somente a bula do profissional da saúde é necessária.