

Nº 245 - DOU de 23/12/20 - Seção 1 - p.120

Ministério da Saúde
Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Diretoria Colegiada

RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 451, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2020

Dispõe sobre o registro, notificação, importação e controle de qualidade de radiofármacos.

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, VI, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve adotar a seguinte Resolução, conforme deliberado em reunião realizada em 16 de dezembro de 2020, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Objetivo

Art. 1º Esta Resolução estabelece os requisitos mínimos para o registro, notificação, importação e controle de qualidade de radiofármacos industrializados, visando garantir a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos.

Seção II

Abrangência

Art. 2º Esta Resolução se aplica aos radiofármacos industrializados submetidos ao registro sanitário, notificação, importação e controle de qualidade.

§1º São regulamentados por esta Resolução os radiofármacos prontos para o uso, os componentes não-radioativos para marcação com um componente radioativo (kits) e os precursores radiofarmacêuticos, incluindo os eluatos de geradores de radionuclídeos.

§2º Esta Resolução não se aplica à preparação extemporânea de um radiofármaco realizada exclusivamente a partir de componentes não radioativos para marcação e precursores radiofarmacêuticos registrados na Anvisa para uso em um serviço de medicina nuclear legalmente autorizado e por profissional capacitado para preparar e manipular estes medicamentos e de acordo com as instruções do fabricante.

Seção III

Definições

Art. 3º Para efeito desta Resolução, são adotadas as seguintes definições:

I - atividade específica: radioatividade do radionuclídeo relacionada à massa unitária do elemento ou composto;

II - componentes não radioativos para marcação com um componente radioativo: preparação ou conjunto de reagentes que devem ser reconstituídos ou combinados com um radionuclídeo para a obtenção do radiofármaco final, antes da administração ao paciente. Podem vir na forma de reagentes liofilizados ou outras substâncias e são mais comumente conhecidos como "kits" para marcação, onde o insumo farmacêutico ativo (IFA) do medicamento é a molécula a ser marcada;

III - concentração radioativa: radioatividade do radionuclídeo contida no volume unitário e geralmente referida como atividade por 1 ml;

IV - decaimento radioativo: propriedade dos nuclídeos instáveis (radionuclídeos), os quais sofrem uma transformação nuclear espontânea que resulta na emissão de partículas energéticas ou energia eletromagnética pelos átomos;

V - eluato de gerador de radionuclídeo: solução de radionuclídeo eluída de um gerador de radionuclídeo;

VI - gerador de radionuclídeo: sistema que incorpora um radionuclídeo-pai que, por decaimento, produz um radionuclídeo filho que pode ser removido do sistema por eluição ou por algum outro método com o objetivo de ser utilizado como parte integrante de um radiofármaco;

VII - insumo farmacêutico ativo (IFA): qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada em um paciente, atua como ingrediente ativo. Tais substâncias podem exercer atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, podendo ainda afetar a estrutura e funcionamento do organismo humano;

VIII - meia-vida biológica: tempo necessário para um organismo remover, por eliminação biológica, metade da quantidade de uma substância administrada;

IX - meia-vida efetiva: tempo necessário para um radionuclídeo em um organismo diminuir sua atividade pela metade como um resultado combinado da eliminação biológica e do decaimento radioativo;

X - precursor radiofarmacêutico: qualquer radionuclídeo produzido para a marcação radioativa de outra substância antes da administração;

XI - pureza química: pode ser entendida como a razão, expressa em porcentagem, da massa da molécula do composto de interesse em seu estado químico indicado, em relação à massa total da preparação;

XII - pureza radionuclídica: é a razão, expressa em porcentagem, da radioatividade do radionuclídeo em relação à radioatividade total do radiofármaco;

XIII - pureza radioquímica: é a razão expressa em porcentagem de radioatividade do radionuclídeo de interesse no seu estado químico indicado, em relação à radioatividade total da preparação radiofarmacêutica;

XIV - radioatividade total: radioatividade do nuclídeo expressa por unidade (frasco, cápsula, ampola, gerador, etc.);

XV - radiofármaco: medicamento com finalidade diagnóstica ou terapêutica que, quando pronto para o uso, contém um ou mais radionuclídeos. Os radiofármacos compreendem, também, os componentes não-radioativos para marcação e os precursores radiofarmacêuticos, incluindo os componentes extraídos dos geradores de radionuclídeos;

XVI - radiofármaco novo: radiofármaco que contém IFA novo no país;

XVII - radiofármaco pronto para o uso: radiofármaco já marcado com o radionuclídeo pronto para ser administrado no paciente, onde o IFA é a molécula marcada; e

XVIII - serviço de medicina nuclear: serviço de saúde especializado, isolado ou integrante de uma unidade hospitalar, onde são realizadas práticas de medicina nuclear.

CAPÍTULO II

DAS DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 4º Para obtenção das informações sobre as características físico-químicas dos IFA de um radiofármaco deve-se considerar os seguintes aspectos:

I - em um gerador de radionuclídeo, tanto os radionuclídeos pai, como os filhos, são considerados como IFA; e

II - para os componentes não radioativos para marcação, o IFA é considerado a parte da formulação que é destinada a carregar ou ligar o radionuclídeo ou permitir sua ligação.

Art. 5º Somente os radiofármacos que atendam ao preconizado nesta Resolução poderão ser comercializados e distribuídos no País.

CAPÍTULO III

DOS REQUISITOS PARA OS RADIOFÁRMACOS ISENTOS DE REGISTRO, REGULARIZADOS MEDIANTE NOTIFICAÇÃO

Art. 6º O radiofármaco sujeito à isenção de registro, regularizado mediante notificação, deve atender aos seguintes requisitos:

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.

§ 1º As Boas Práticas de Fabricação necessárias, descritas no inciso VII, devem ser comprovadas pelo Certificado de Boas Práticas de Fabricação para a linha na qual o radiofármaco é produzido.

§ 2º A isenção de registro do radiofármaco, regularizado mediante notificação, será possível somente enquanto for atendido o preconizado no inciso I.

Art. 7º O controle de qualidade para liberação do radiofármaco deve seguir integralmente a monografia farmacopeica.

§ 1º Na ausência de monografia farmacopeica, a metodologia deve ser fundamentada em literatura científica.

§ 2º A não execução de determinada metodologia, em virtude de particularidades do radiofármaco, deve ser científica e tecnicamente justificada.

Art. 8º O responsável pela segurança e eficácia do radiofármaco isento de registro, regularizado mediante notificação, é o prescritor legalmente habilitado que elaborou a prescrição médica.

Art. 9º O responsável pela qualidade do radiofármaco isento de registro, regularizado mediante notificação é o responsável técnico da unidade produtora.

Art. 10. A notificação de radiofármacos isentos de registro deve ser realizada por petição eletrônica e deve ser instruída com as seguintes informações:

I - Formulário de notificação;

II - Justificativa técnica contendo:

a) comprovação do enquadramento do radiofármaco nos critérios previstos nesta Resolução;

b) avaliação de risco, referente a segurança e eficácia, sobre o benefício do fornecimento do radiofármaco; e

c) avaliação de risco, referente a qualidade, processo produtivo e controle de qualidade do radiofármaco.

III - Certificado de Boas Práticas de Fabricação; e

IV - Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária juntamente com o respectivo comprovante de pagamento.

§ 1º Deve haver uma notificação para cada radiofármaco produzido pela unidade produtora.

§ 2º A unidade produtora deve realizar nova notificação sempre que houver inclusões ou alterações em quaisquer informações prestadas por meio do petição eletrônico de notificação.

§ 3º A empresa deve informar a Anvisa quando o radiofármaco não for mais produzido.

§ 4º As condições declaradas na notificação, nos termos desta Resolução, podem ser verificadas in loco, podendo resultar em solicitação de provas adicionais, suspensão de fabricação e/ou comercialização, sem prejuízo às demais medidas legais cabíveis.

CAPÍTULO IV

DOS REQUISITOS PARA O REGISTRO DE RADIOFÁRMACOS

Seção I

Da Documentação para Registro

Art. 11. As apresentações a serem registradas deverão estar de acordo com o regime posológico e a indicação terapêutica e/ou diagnóstica do radiofármaco.

Art. 12. No ato do protocolo de pedido de registro de um radiofármaco, a empresa deve peticionar um processo único, apresentando todos os documentos previstos nesta Resolução e os relacionados na Instrução Normativa-IN nº 80, de 16 de dezembro de 2020, e suas atualizações.

§ 1º Caso a empresa solicite alterações durante a análise do registro que caracterizem mudança pós-registro, deve protocolar petição específica de mudança pós-registro, conforme regulamentação específica vigente.

§ 2º O solicitante do registro deve solicitar junto à Farmacopeia Brasileira a inclusão do IFA, precursores radiofarmacêuticos e excipientes na lista da Denominação Comum Brasileira (DCB), caso não estejam presentes na lista de denominações aprovadas.

Art. 13. Todos os documentos devem ser encaminhados por via impressa e/ou mídia eletrônica, de acordo com a sequência disposta nesta Resolução e na Instrução Normativa-IN nº 80, de 16 de dezembro de 2020, e suas atualizações.

§ 1º A mídia eletrônica deve ser enviada em arquivo de formato PDF que permita a realização de busca textual e cópia.

§ 2º A documentação deve apresentar um sumário do conteúdo, que corresponde à enumeração sequencial dos itens e respectivas páginas iniciais.

§ 3º A documentação pode ser instruída conforme o formato Documento Técnico Comum (CTD).

§ 4º O disposto no caput deste Artigo não se aplica aos casos de submissão por peticionamento eletrônico ou conforme normativas específicas de protocolos vigentes.

Art. 14. Caso o radiofármaco a ser registrado contenha algum produto biológico na sua formulação, o solicitante do registro deve informar o número de registro do produto biológico na Anvisa e não é necessário o envio da documentação específica para o registro de produtos biológicos prevista na legislação vigente.

§ 1º Caso o radiofármaco contenha um produto biológico que não possua registro na Anvisa, deve ser apresentada toda a documentação específica exigida na legislação vigente para o registro de produtos biológicos.

§ 2º Uma vez concedido o registro, o fabricante do radiofármaco não pode alterar o fornecedor do referido produto biológico.

§3º Caso seja necessário alterar o fornecedor do produto biológico, a empresa deve peticionar pós registro específico contendo documentação preconizada na norma vigente de pós registro de produtos biológicos.

Art. 15. Abordagens técnicas diferentes das previstas nesta Resolução e nas Instruções Normativas - IN nº 80 e 81, ambas de 16 de dezembro de 2020, e suas atualizações, devem ser tecnicamente justificadas.

Parágrafo único. As justificativas apresentadas serão analisadas pela Anvisa e, se não forem aceitas, podem ensejar o indeferimento da petição.

Seção II

Da Documentação de Eficácia e Segurança

Art. 16. Todas as indicações terapêuticas ou diagnósticas do radiofármaco solicitadas no registro devem estar documentalmente demonstradas nos relatórios dos estudos clínicos apensados ao dossiê de registro, conforme estabelecido nesta Resolução.

§ 1º Os estudos clínicos devem ser conduzidos com o radiofármaco apresentado para o registro.

§ 2º Os estudos clínicos devem ser aprovados pela autoridade sanitária do país onde foi realizada a pesquisa clínica.

§ 3º Todas as pesquisas clínicas conduzidas com radiofármaco no Brasil devem ter autorização prévia da Anvisa, de acordo com a legislação sanitária vigente.

Art. 17. Para radiofármaco novo de uso diagnóstico ou terapêutico, a empresa deve apresentar relatório de experimentação terapêutica contendo estudos pré-clínicos e clínicos devidamente realizados com o radiofármaco objeto do registro, em que tenha sido comprovada a segurança e eficácia do medicamento para a(s) indicação(ões) proposta(s).

§ 1º Quando o radiofármaco novo possuir registro vigente em outro país, os estudos pré-clínicos e clínicos submetidos no referido país podem ser utilizados no peticionamento para apreciação técnica da Anvisa.

§ 2º Para que o relatório de estudos pré-clínicos e clínicos realizados no país de registro do radiofármaco possa ser aceito, o radiofármaco tem que ser idêntico ao registrado no país de origem.

Art. 18. Para radiofármaco novo de uso diagnóstico que possua registro em outro país com mesmo princípio ativo, mas que não seja idêntico, é necessária a apresentação de dados clínicos de diagnóstico "in vivo" em humanos com o radiofármaco objeto de registro, considerando que:

I - em comparação ao radiofármaco já registrado em outro país, somente pode haver diferença nas características relativas ao prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou de marca;

II - os dados referentes aos estudos pré-clínicos e clínicos (Fase I e II) podem ser obtidos de publicações de revistas indexadas; e

III - a metodologia do estudo clínico de diagnóstico "in vivo" em humanos deve ser tecnicamente justificável.

Art. 19. Para radiofármaco de uso terapêutico, deve ser apresentado, minimamente, o relatório de experimentação terapêutica contendo estudo de não inferioridade ou de equivalência do radiofármaco objeto de registro com o radiofármaco já registrado.

Art. 20. Para radiofármaco de uso diagnóstico, deve ser apresentado estudo de diagnóstico "in vivo" em humanos, com o radiofármaco objeto do registro.

Parágrafo único. A metodologia do estudo clínico deve ser tecnicamente justificável.

Art. 21. Para os radiofármacos listados na Instrução Normativa - IN nº 81, de 16 de dezembro de 2020, e suas atualizações, podem ser apresentados dados da literatura com estudos clínicos realizados com o radiofármaco em questão publicados em revistas indexadas, em que foram estudadas as mesmas atividades e mesmas indicações terapêuticas ou diagnósticas pretendidas no registro, a fim de se comprovar a eficácia terapêutica e segurança do radiofármaco.

Art. 22. A lista presente na Instrução Normativa - IN nº 81, de 16 de dezembro de 2020, pode ser atualizada desde que o radiofármaco atenda os seguintes critérios:

I - tenha registro aprovado por pelo menos 10 anos em outro país com sistema regulatório equivalente ao da Anvisa; ou

II - tenha sido utilizado no Brasil ou em outro país por pelo menos 10 anos e sua segurança e eficácia sejam reconhecidas pela experiência acumulada no uso clínico.

§ 1º Os radiofármacos podem diferir somente em características relativas ao prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo, em relação ao radiofármaco avaliado nos estudos publicados.

§ 2º A lista constante na Instrução Normativa - IN nº 81, de 16 de dezembro de 2020, pode ser atualizada por protocolo de assunto específico a critério da Anvisa ou conforme demanda da parte interessada.

Art. 23. Para todos os radiofármacos de uso terapêutico ou diagnóstico, devem ser apresentados:

I - plano de gerenciamento de risco de acordo com a legislação sanitária vigente, quando necessário; e

II - dados de farmacovigilância atualizados de acordo com a legislação sanitária vigente, obtidos de estudos clínicos recentes e da comercialização do radiofármaco em outros países, quando aplicável.

§ 1º O plano de gerenciamento de risco previsto no inciso I deve ser protocolado paralelamente ao pedido de registro por meio de expediente direcionado à área da Anvisa responsável pela farmacovigilância de medicamentos.

§ 2º A documentação prevista no inciso II deve fazer parte do dossiê de registro do radiofármaco.

Art. 24. A Anvisa poderá solicitar informações ou documentos adicionais ou definir condições não descritas nesta Resolução e na Instrução Normativa - IN nº 80, de 16 de dezembro de 2020, e suas atualizações, a fim de permitir a adequada avaliação de segurança, eficácia ou qualidade de um radiofármaco, caso se verifique situação que dê ensejo a avaliações complementares.

Parágrafo único. Na situação descrita no caput a Anvisa poderá solicitar que seja firmado Termo de Compromisso para apresentação de dados adicionais após a aprovação do registro.

CAPÍTULO V

DA IMPORTAÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DOS RADIOFÁRMACOS IMPORTADOS

Art. 25. A empresa importadora é responsável pela qualidade, eficácia e segurança dos lotes importados de radiofármacos.

§ 1º Todos os lotes de radiofármacos importados devem ter sido previamente submetidos a ensaios completos de controle de qualidade pelo fabricante.

§ 2º A empresa importadora deve apresentar o Certificado de Liberação do Lote emitido pelo fabricante, de acordo com as especificações estabelecidas no registro.

Art. 26. A empresa importadora detentora do registro do radiofármaco terminado e/ou radiofármaco em sua embalagem primária, fica isenta da realização de ensaios completos de controle de qualidade em território nacional, quando forem atendidos os seguintes requisitos:

I - a unidade produtora deve cumprir as Boas Práticas de Fabricação para a linha na qual o radiofármaco é produzido, conforme evidenciado em relatório de inspeção vigente;

II - a cadeia de transporte deve estar validada, de acordo com as características de estabilidade de cada radiofármaco a ser importado;

III - a empresa importadora deve demonstrar que monitora continuamente a temperatura da cadeia de transporte e mantém registros que comprovem que o radiofármaco foi mantido dentro das condições de armazenamento e de transporte preconizadas pelo fabricante. Os registros de temperatura devem identificar o nome do radiofármaco, número de lote, hora e data de envio e recebimento. As condições de armazenamento devem ser especificadas na Licença de Importação (LI); e

IV - a empresa importadora deve contar com uma Unidade de Garantia da Qualidade, em conformidade com as respectivas Boas Práticas de Fabricação, capaz de avaliar tecnicamente toda a documentação pertinente ao lote do radiofármaco importado, assim como os registros de temperatura que comprovem que o radiofármaco foi mantido dentro das condições preconizadas no registro, durante todo o transporte e armazenamento, de modo a garantir a qualidade, eficácia e segurança e emitir o Certificado de Liberação do Lote, sob a responsabilidade técnica do Farmacêutico Responsável.

Parágrafo único. A empresa importadora que não se enquadrar nas condições descritas deve realizar todos os ensaios de controle de qualidade em território nacional, lote a lote de importação, e cumprir com os demais requisitos referentes à legislação vigente.

Art. 27. Para fins de ações de fiscalização e monitoramento, a empresa importadora, após o desembaraço dos lotes de radiofármaco, deve anexar ao dossiê eletrônico do processo de importação o Certificado de Liberação do lote importado emitido pela garantia da qualidade da empresa importadora e uma cópia dos registros de temperatura com toda a informação solicitada no inciso III do art. 26 desta Resolução.

§ 1º A empresa importadora pode desembaraçar os lotes de radiofármacos importados em embalagem primária para rotular as embalagens primárias e acondicioná-las nas embalagens secundárias, em local devidamente autorizado no registro do produto.

§ 2º Fica proibida a comercialização dos lotes do radiofármaco até a disponibilização do Certificado de Liberação do lote emitido pela Garantia da Qualidade da empresa importadora e cópia dos registros de temperatura de acordo com o solicitado no inciso III do art. 26 desta Resolução, no dossiê eletrônico do processo de importação.

Art. 28. A empresa fabricante (detentora de registro) que importa matéria-prima (IFA e/ou radiofármaco a granel) para fabricar em território nacional lotes de radiofármaco acabado, deve contar com laboratório próprio de Controle de Qualidade que execute todos os ensaios de controle, de acordo com as especificações estabelecidas no registro.

§ 1º A empresa fabricante e detentora do registro pode contratar empresa devidamente qualificada para a realização de testes de controle de qualidade, devendo a empresa contratada estar autorizada pela autoridade sanitária competente.

§ 2º A realização de análises de controle de qualidade em laboratórios terceirizados deve ser solicitada perante o registro do radiofármaco e justificada tecnicamente.

§ 3º A implementação de uma metodologia analítica em laboratório terceiro deve aguardar manifestação prévia da Anvisa.

Art. 29. A importação dos geradores de eluato de radionuclídeos pode ser feita diretamente pela unidade hospitalar ou clínica especializada que irá utilizá-lo, devendo ser observadas, além do que é preconizado na legislação específica de importação, as seguintes condições:

I - procedimento padrão harmonizado de liberação para uso do eluato de radionuclídeo estabelecido entre a detentora do registro e o local que está recebendo o gerador;

II - laudo de Liberação para cada gerador, assinado pelos responsáveis técnicos farmacêuticos da detentora de registro e do estabelecimento que utilizará o gerador; e

III - plano de gerenciamento do gerador de eluato após o tempo de vida útil que estabeleça claramente a responsabilidade quanto ao seu descarte.

CAPÍTULO VI

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 30. A empresa importadora ou fabricante de radiofármaco pode ser inspecionada para verificação in loco de dados e informações do processo de registro, a critério da Anvisa.

Art. 31. As petições de registro de radiofármacos já protocoladas e pendentes de decisão da Anvisa no momento da entrada em vigor dessa Resolução, podem utilizar dos critérios aqui dispostos.

Parágrafo único. Para atendimento ao disposto no caput a empresa deve realizar aditamento ao processo, enviando justificativa técnica e documentação comprobatória pertinente, no prazo máximo de 30 dias a contar da entrada em vigor desta Resolução.

Art. 32. Os radiofármacos comercializados conforme enquadramento na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 70, de 22 de dezembro de 2014, com processos ainda pendentes de decisão da Anvisa, podem ser comercializados até decisão final.

Art. 33. O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 34. Ficam revogadas a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 64, de 18 de dezembro de 2009, publicada no Diário Oficial da União nº 245, de 23 de dezembro de 2009; a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 66, de 21 de dezembro de 2009, publicada no Diário Oficial da União nº 245, de 23 de dezembro de 2009; e Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 70, de 22 de dezembro de 2014, publicada no Diário Oficial da União nº 248, de 23 de dezembro de 2014.

Art. 35. Esta Resolução entra em vigor no dia 1º de fevereiro de 2021.

ANTONIO BARRA TORRES