



INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde

**MAPEAMENTO DOS DESAFIOS E OPORTUNIDADES PARA O REGISTRO
DE RADIOFÁRMACOS ESTRANGEIROS NO BRASIL**

Versão original

DENISE MARIA DE PAULA MASCAGNI

**Dissertação apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de Mestre
Profissional em Tecnologia das Radiações
em Ciências da Saúde na Área de
Concentração
Medicina Nuclear e Radiofarmácia**

**Orientador:
Prof. Dr. Orlando Rodrigues Junior
Coorientadora:
Profa. Dra. Maria Elisa Chuery Martins
Rostelato**

**São Paulo
2024**

**mapeamento dos desafios e oportunidades para o registro de radiofármacos
estrangeiros no Brasil**

Versão original

DENISE MARIA DE PSUL MASCAGNI

**Dissertação apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de Mestre
Profissional em Tecnologia das Radiações em
Ciências da Saúde na Área de Concentração
Medicina Nuclear e Radiofarmácia**

Orientador:

Prof. Dr. Orlando Rodrigues Júnior

Coorientadora:

Profa. Dra. Maria Elisa Chuery Martins

Rostelato

**São Paulo
2024**



AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por todos os obstáculos colocados em meu caminho, mas que permitiu que tudo isso acontecesse, ao longo de minha vida, com sabedoria, perseverança, desafios e oportunidades, mas que em todos os momentos nunca me deixou perder a fé.

A meus filhos um agradecimento mais que especial por permitir ensinar que cada esforço é merecido e válido no caminho do conhecimento, dos objetivos de vida e dos sonhos que se tornam realidade a cada desafio proposto.

Aos meus familiares que em todos os momentos acreditaram na minha capacidade de superar desafios.

Aos meus amigos e profissionais de todas as categorias, que de alguma forma estiveram sempre presente nas minhas ausências, mas sempre me ajudando e apoiando de diversas formas que todos os sacrifícios sempre serão recompensados.

Ao meu orientador, Orlando Rodrigues Junior, um agradecimento mais que especial por sempre estar me apoiando e impulsionando em todos os momentos neste longo percurso desafiador do mestrado. Sua capacidade de me inspirar e desafiar meus limites sempre com dedicação, confiança e presença transformaram minha formação acadêmica e pessoal.

Ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), minha gratidão pela oportunidade de desenvolver meus estudos em um ambiente de excelência e inovação. A infraestrutura disponibilizada e o suporte acadêmico foram cruciais para a realização deste trabalho.

Aos diversos profissionais da Medicina Nuclear de todas as partes do Brasil que diretamente ou indiretamente participaram deste desafio, e fizeram com que o meu desejo de poder ajudar a transformar este universo nuclear sempre será válido.

Um agradecimento mais que especial a todo time Medical ALD que como parceiros e amigos profissionais sempre acreditaram no meu potencial e conhecimento e junto com nossos desafios diários podemos transformar tudo aquilo que desejamos.

Agradeço ao Laboratório Bacon da Argentina a toda acolhida me fornecida e por compartilhar de seus projetos e desafios nos transformando hoje em uma grande família.

Por fim, a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho, meu sincero agradecimento. Cada palavra de incentivo, cada gesto de apoio e cada contribuição foram valiosos para que este sonho se tornasse realidade. Que esta dissertação possa refletir não apenas o conhecimento adquirido, mas também a gratidão e o respeito que sinto por todos que fizeram parte desta jornada. Muito obrigada!

"Um cientista no seu laboratório não é apenas um técnico: é, também, uma criança colocada à frente de fenômenos naturais que impressionam como se fossem um conto de fadas."

Marie Curie

FOLHA DE APROVAÇÃO

Autor: Denise Maria de Paula Mascagni

Título: Mapeamento dos desafios e oportunidades para o registro de radiofármacos estrangeiros no Brasil

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação
em Tecnologia Nuclear da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências.

Data: 30/10/2024

Banca Examinadora

Prof. Dr.: Orlando Rodrigues Junior

Instituição: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares

Julgamento:

Dr.: Emerson Soares Bernardes

julgamento:

Instituição: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares

Dr.: Heber Simões Videira

Instituição: Medical Armazenagem, Logística e Distribuição.

Julgamento:

RESUMO

Mapeamento dos desafios e oportunidades para o registro de radiofármacos estrangeiros no Brasil

O presente trabalho tem como objetivo mapear os desafios e oportunidades para o registro de radiofármacos estrangeiros no Brasil, com foco na medicina nuclear, uma especialidade que utiliza radionuclídeos para diagnósticos e tratamentos, especialmente em casos de doenças graves, como câncer e patologias cardíacas. O estudo explora o papel dos radiofármacos, como o tecnécio-99m (^{99m}Tc), que são essenciais para procedimentos clínicos de alta complexidade. A pesquisa analisa os principais entraves regulatórios enfrentados no Brasil, especialmente impostos adicionais pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), que supervisionam a produção, importação e distribuição desses produtos. O trabalho destaca as resoluções mais relevantes, como a RDC Nº 567 de 2021, que permite a importação de radiofármacos para mitigar a escassez, e outras normativas, como as RDCs 263 de 2019 e 451 de 2020, que estabelecem os requisitos regulatórios para o registro dos radiofármacos. O papel do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) também é abordado, com destaque pela sua importância na produção nacional de radiofármacos. No entanto, o Instituto enfrenta sérias dificuldades, que resultaram na interrupção e desabastecimento de produtos essenciais, levando à necessidade de importação de radiofármacos de laboratórios estrangeiros. Da mesma forma, regulamentados pela ANVISA, têm sido uma solução temporária para garantir a continuidade de diagnósticos e tratamentos críticos nos serviços de Medicina Nuclear no Brasil.

Palavras-chave: Registro de radiofármacos, regulamentação, desabastecimento de Radiofármacos, importação, ANVISA.

ABSTRACT

Mapping the challenges and opportunities for resgistering of foreign Pharmacy Workers in Brazil.

This study aims to map the challenges and opportunities for registering foreign radiopharmaceuticals in Brazil, with a focus on nuclear medicine, a specialty that uses radionuclides for diagnostics and treatments, particularly in cases of serious diseases such as cancer and cardiac conditions. The research explores the role of radiopharmaceuticals, such as technetium-99m (^{99m}Tc), which are essential for high-complexity clinical procedures. It analyzes the key regulatory hurdles in Brazil, especially those imposed by the National Health Surveillance Agency (ANVISA) and the National Nuclear Energy Commission (CNEN), which oversee the production, importation, and distribution of these products. The study highlights key regulations, such as RDC N° 567 of 2021, which allows for the importation of radiopharmaceuticals to mitigate shortages, and other standards like RDCs 263 of 2019 and 451 of 2020, which establish the regulatory requirements for the registration of radiopharmaceuticals. The role of the Institute for Energy and Nuclear Research (IPEN) is also addressed, emphasizing its importance in the national production of radiopharmaceuticals. However, the Institute faces serious challenges, which have led to interruptions and shortages of essential products, creating the need to import radiopharmaceuticals from foreign laboratories. Likewise, regulated by ANVISA, this has been a temporary solution to ensure the continuity of critical diagnostics and treatments in Nuclear Medicine services in Brazil.

Key Words: Registration of radiopharmaceuticals, regulation, shortage of radiopharmaceuticals, import, ANVISA.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	OBJETIVO	21
2.1	Objetivo Específico	21
3	METODOLOGIA	22
3.1	Análise	22
3.1.1	Legislação e Regulamentação em Medicina Nuclear	22
3.1.2	Legislação e Regulamentação dos Radiofármacos no Brasil	22
3.1.3	Desabastecimento de radiofármacos em território nacional	24
3.1.4	Registro de Radiofármacos no Brasil	25
3.1.4.1	Resolução - RDC Nº 64, de 18 de dezembro de 2009	26
3.1.4.2	Resolução – RDC Nº 263, de 04 de fevereiro de 2019	26
3.1.4.3	Resolução – RDC Nº 451, de 16 de dezembro de 2020	27
3.1.4.4	Resolução – RDC Nº 738, de 28 de julho de 2022	28
3.1.4.5	Instrução Normativa – IN 80, de 16 de dezembro de 2020	29
3.1.4.6	Instrução Normativa – IN 81, de 16 de dezembro de 2020	29
3.1.5	Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN)	30
3.1.5.1	Norma CNEN – 5.01	30
3.1.5.2	Norma CNEN – NN – 3.01	31
3.1.5.3	Norma CNEN – NE – 3.02	31
3.1.5.4	Norma CNEN – NN – 3.05	31
3.1.5.5	Norma CNEN – NN – 6.11	32
3.1.5.6	Norma CNEN – NN – 6.14	32
3.1.6	ANVISA autoriza Importação de radiofármacos por excepcionalidade	32
3.1.6.1	Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 567, de 29 de setembro de 2021	33
3.1.6.2	Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 756, de 26 de outubro de 2022	34
3.1.6.3	Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 783, de 29 de março de 2023	34
3.1.6.4	Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 853, de 21 de março de 2024	34
4	PROPOSTA DE ROTEIRO PARA REGISTRO DE RADIOFÁRMACOS	35
4.1	Radiofármacos indisponíveis no Brasil	35
4.2	Laboratórios Estrangeiro	37
4.2.1	Laboratório Bacon	37
4.2.2	Laboratório Tecnonuclear	38
4.2.3	Laboratório Techí	39

4.3	Regulamentação estrangeira.....	39
4.4	Radiofármacos importados e a excepcionalidade da RDC 567, 2021 da ANVISA	40
4.4.1	Lista de Radiofármacos contemplados para importação conforme Instrução Normativa - IN Nº 81, de 16 de dezembro de 2020 da ANVISA.....	41
4.5	Desenvolvimentos do Roteiro de Registro de Radiofármaco	42
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	44
6	CONCLUSÕES	45
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46

1 INTRODUÇÃO

A Medicina Nuclear é um campo da medicina que utiliza de radionuclídeos e medicamentos marcados conhecidos como radiofármacos e tem se destacado nas últimas décadas como uma especialidade vital, permitindo diagnósticos e tratamentos cada vez mais precisos e eficazes.

A Medicina Nuclear teve origem em meados do século XX, com o desenvolvimento de técnicas de detecção e imagem molecular. A evolução dessa área foi impulsionada pelo progresso da física nuclear e pela descoberta de radioisótopos, que permitiram a realização de exames mais precisos e menos invasivos. No Brasil, a Medicina Nuclear começou a se desenvolver a partir da década de 1950, com a introdução das primeiras câmaras gama e a produção de radiofármacos em instituições de pesquisa e saúde (ALMEIDA, 2009).

Um dos pilares dessa especialidade é o uso de radiofármacos, medicamentos marcados com substância que emite radiação, essencial para procedimentos como a cintilografia e a tomografia por emissão de pósitrons (PET), utilizados para avaliar a função de órgãos e tecidos. Esses compostos radioativos não apenas possibilitam o diagnóstico precoce de diversas doenças, mas também desempenha um papel fundamental na terapia oncológica, proporcionando tratamentos mais precisos e eficazes contra o câncer.

Dentre as propriedades físico-químicas mais importantes dos radiofármacos estão a meia-vida, a atividade específica, a estabilidade radiolítica, a pureza química, entre outras. Estudar e compreender essas propriedades é fundamental para garantir a qualidade e o desempenho adequado desses produtos.

Os radiofármacos podem ser classificados em (OLIVEIRA, 2009):

- **Radiofármacos Diagnósticos:** Usam isótopos que emitem radiação gama, como o tecnécio-99m (^{99m}Tc), que é amplamente utilizado em cintilografias e tomografias por emissão de fótons únicos (SPECT). O tecnécio-99m é o radionuclídeo mais utilizado devido à sua curta meia-vida (cerca de 6 horas), o que permite capturar imagens funcionais precisas sem expor o paciente a grandes quantidades de radiação.

- **Radiofármacos Terapêuticos:** Utilizam isótopos que emitem radiação beta ou alfa para destruir células doentes. Um exemplo comum é o iodo-131 (^{131}I), utilizado no tratamento de distúrbios da tireoide e de cânceres desse órgão. Esses radiofármacos são direcionados para atacar células-alvo e minimizar o impacto em tecidos saudáveis, oferecendo uma forma de tratamento menos invasiva e com menores efeitos colaterais.

George de Hevesy foi um renomado físico húngaro e o primeiro cientista que pensou em usar radionuclídeos em seres vivos. Segundo a história, ocorreu-lhe medir o espaço aquoso de animais experimentais introduzindo material radioativo por via intravenosa, enquanto toma uma xícara de café na cafeteria a universidade onde trabalhava. Diluindo o açúcar em seu copo, foi feita a conexão inicial que levou a Von Hevesy receber o Prêmio Nobel pela introdução desta fantástica tecnologia em Biologia e Medicina (KADLUBIK, 2010).

O primeiro tipo de exame em que se fez uso extenso de radioisótopos foi a captação do iodo radioativo pela tireoide, porém o primeiro uso de radiofármacos em humanos ocorreu em 1927, quando Blumgart e Yens mediram a circulação sanguínea de um paciente após a injeção de solução salina que havia sido exposta ao radônio em um braço e a subsequente verificação, com uma câmara de Wilson, de sua chegada no outro braço (ALMEIDA, 2009).

Pela ótica dos radiofármacos temos duas divisões históricas bem marcantes: Fase Pré- Tecnécio e Fase Pós-Tecnécio. A primeira marcada pela publicação na Revista *Science*, em junho de 1945, de um artigo do *Oak Ridge National Laboratories* anunciando a disponibilidade de radionuclídeos ao setor privado, seguido do *Brookhaven National Laboratories* (ALMEIDA, 2009). Neste período, os radionuclídeos eram disponibilizados sem nenhuma garantia de esterilidade e apirogenicidade, sendo incluídos estes parâmetros somente mais tarde, quando a *Abbot Laboratories* decidiu comprar a produção de radionuclídeos desses laboratórios e transformá-los em radiofármacos (radionuclídeo devidamente preparado) para uso médico, tornando-se a primeira produtora de radiofármacos no mundo. Somente após cinco anos, outras empresas começaram a se interessar pelo setor. O primeiro radiofármaco comercialmente disponível foi o Iodo-131 (^{131}I) e sua comercialização começou em 1950 (ALMEIDA, 2009).

A fase seguinte foi desencadeada com a descoberta do tecnécio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), na época denominado “elemento número 43”, e que de início não se mostrava um bom candidato para uso na Medicina Nuclear, até o desenvolvimento de novas metodologias liderado pelo *Brookhaven National Laboratories*. Em 1957, foi então anunciado o desenvolvimento do gerador de tecnécio pelo sistema 99Mo/99mTc (ALMEIDA, 2009).

Durante as décadas de 1960 e 1970, o uso de radiofármacos se expandiu significativamente. Novos compostos foram desenvolvidos para serem concentrados em diferentes órgãos e tecidos, permitindo a detecção e o tratamento de uma gama cada vez maior de doenças (KOWALSKY, 2011).

As câmaras gama possibilitaram a visualização de imagens tridimensionais da distribuição dos radiofármacos no corpo, aprimorando a capacidade de detectar anormalidades funcionais em órgãos, como doenças cardíacas, neurológicas e distúrbios ósseos. Ao mesmo

tempo, os tomógrafos PET permitiram a observação de processos metabólicos em tempo real, facilitando o diagnóstico precoce de câncer e outras condições em estágios ainda iniciais, além de avaliações pós cirúrgicos ou pós-tratamento (KOWALSKY, 2011).

Esses avanços técnicos possibilitaram que os radiofármacos fossem usados de maneira mais eficiente e diversificada, abrindo portas para a criação de compostos especializados para diferentes tecidos e patologias. Por exemplo, o uso de FDG (fluordesoxiglicose) no PET permitiu mapear o metabolismo da glicose, sendo crucial no diagnóstico e monitoramento de tumores, uma vez que células cancerosas geralmente apresentam uma coleta de glicose aumentada em comparação com células normais. Isso ocorre porque as células malignas possuem um metabolismo acelerado, necessitando de mais glicose para sustentar seu crescimento rápido. O PET com FDG ^{18}F é amplamente utilizado para identificar e manter diversos tipos de câncer, além de avaliar a resposta ao tratamento, possibilitando ajustes terapêuticos precoces (DOHERTY, 2009).

O sucesso do FDG ^{18}F levou ao desenvolvimento de outros radiofármacos específicos para diferentes processos biológicos, como receptores hormonais ou enzimas específicas. Estes compostos permitem diagnósticos ainda mais precisos e personalizados, marcando uma era de medicina nuclear externa para a medicina personalizada, em que tratam receptores de estrogênio no câncer de mama ou PSMA (antígeno de membrana específico da próstata) no câncer de próstata, por exemplo.

Esses novos radiofármacos foram possíveis não apenas identificar a presença de tumores, mas também fornecer informações fornecidas sobre o comportamento biológico das células pacientes, ajudando a determinar a agressividade do câncer ou a probabilidade de resposta a determinados tratamentos. Essa abordagem, conhecida como teranóstica. Diante do exposto, é possível concluir que os radiofármacos desempenham um papel crucial na medicina nuclear, tanto para diagnóstico quanto para terapia.

No contexto brasileiro, é evidente o avanço na produção nacional e a busca por inovações tecnológicas. No entanto, há perspectivas futuras que merecem atenção, como o aprimoramento dos processos de produção, a ampliação do acesso a radiofármacos nos diversos centros de saúde e a aplicação de novas tecnologias, como a teranóstica, para personalização de tratamentos. Portanto, é fundamental o investimento em pesquisas e parcerias entre instituições de ensino, centros de pesquisa e indústrias farmacêuticas, visando o desenvolvimento contínuo e aprimoramento da utilização de radiofármacos no Brasil.

O início da medicina nuclear no Brasil foi impulsionado pela criação de institutos de pesquisa e acordos internacionais. O Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN)

foi fundado em 1956, como parte do esforço do governo brasileiro para desenvolver tecnologia nuclear com convênio entre o Conselho Nacional de Pesquisas (CNPq) e a Universidade de São Paulo (USP) levou à criação do Instituto de Energia Atômica (IEA) e em 1959 começam os trabalhos pioneiros do IEA no campo dos radionuclídeos com a produção de ^{131}I odo para aplicação médica, que mais tarde seria conhecido como IPEN (ALMEIDA, 2009).

O IPEN é uma autarquia estadual, vinculada à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Desenvolvimento Econômico do Governo do Estado de São Paulo, gerido técnica e administrativamente pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) do Ministério da Ciência e Tecnologia e está instalado no campus da Cidade Universitária em São Paulo e ligado à Universidade de São Paulo por seu programa de pós-graduação (ARAÚJO, LAVINAS, COLTURATO, & MENGATTI, 2008).

Seus principais objetivos iniciais incluíam a formação de recursos humanos qualificados, pesquisa e desenvolvimento de tecnologias nucleares, e a produção de radioisótopos para aplicações médicas e industriais. Desde sua criação, o IPEN tem desempenhado um papel crucial no avanço da ciência e tecnologia nuclear no Brasil, consolidando-se como uma instituição de destaque nesse campo.

Na década de 1980, o IPEN passou por uma importante expansão e diversificação de atividades, incluindo o desenvolvimento de novas linhas de pesquisa e tecnologias. Isso resultou na ampliação do foco da instituição, que passou a atuar não apenas na área nuclear, mas também em temas relacionados à energia, meio ambiente, materiais e saúde. Essa diversificação fortaleceu a posição do IPEN como um centro de excelência em pesquisa e desenvolvimento, contribuindo significativamente para a inovação científica e tecnológica no Brasil.

O programa de desenvolvimento a partir dos anos 1980 dá início aos trabalhos experimentais com molibdênio-99 importado do Canadá para produção de geradores de molibdênio-tecnécio (^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$). Em 1981, iniciou o atendimento a hospitais e clínicas do país com geradores preparados com tecnologia nacional, atendendo uma demanda inicial de 10 geradores por semana e atingindo em 2006 a marca de 280 geradores distribuídos por semana e além do Tecnécio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), o IPEN desenvolveu e produziu outros radiofármacos importantes, como o citrato de gálio-67 (^{67}Ga), Cloreto de Tálcio-201 – (^{201}Tl) e Samário-153 (^{153}Sm) (ARAÚJO, LAVINAS, COLTURATO, & MENGATTI, 2008).

A figura 1 apresenta o modelo de gerador de Molibdênio – Tecnécio $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ fornecido pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) sendo distribuídos em âmbito nacional com apresentações de atividades de 250 mCi até 2000 mCi.

Figura 1 – Gerador de ^{99m}Tc 

Fonte: Martins, 2010.

A instalação do Cyclone-18 no IPEN, capaz de gerar radioisótopos de meia-vida curta como o flúor-18 (^{18}F) foi um dos grandes marcos desse período, permitindo a produção de fluordesoxiglicose- ^{18}F (FDG- ^{18}F) e representa um avanço estratégico no campo da medicina nuclear no Brasil, ajudando a garantir a autonomia do país na produção de radioisótopos e a sustentar a expansão de serviços de alta complexidade por meio de uma rede cada vez mais abrangente de centros de diagnóstico. A operação desse equipamento, combinada com o desenvolvimento contínuo de novas tecnologias e radiofármacos, coloca o IPEN como uma instituição de destaque na América Latina e garante que os avanços no diagnóstico por imagem estejam disponíveis para uma maior parcela da população (IPEN).

Na figura 2 apresenta o Cyclone-18, um acelerador cíclotron de íons negativos com energia fixa de 18MeV. Fabricado pela IBA (Ion Beam Applications - Bélgica), é capaz de irradiar materiais com feixe de prótons com intensidades de corrente de até 100 μA .

Figura 2 – Ciclotron IPEN



Fonte: IPEN

A instalação de um ciclotron no IPEN, capaz de gerar radioisótopos de meia-vida curta como o flúor-18 (^{18}F), foi um dos grandes marcos desse período, permitindo a produção de fluordesoxiglicose- ^{18}F (FDG- ^{18}F) (ARAÚJO, LAVINAS, COLTURATO, & MENGATTI, 2008).

O Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) tem sido um dos principais responsáveis pela evolução da medicina nuclear no Brasil. A partir da década de 1990, o IPEN iniciou um programa de nacionalização para reduzir a dependência de importações de radioisótopos (ARAÚJO, LAVINAS, COLTURATO, & MENGATTI, 2008).

Com a expansão de suas atividades, o IPEN incorporou novas linhas de pesquisa e desenvolvimento em seu portfólio. Entre as áreas que ganharam destaque estão a produção de radiofármacos para diagnóstico e tratamento de doenças, o estudo de materiais avançados para diversas aplicações, a pesquisa em energias renováveis e o desenvolvimento de técnicas nucleares aplicadas à agricultura, meio ambiente e indústria. Essas novas linhas de pesquisa ampliaram significativamente o impacto do IPEN no avanço científico e tecnológico do país (LARA, 2024).

Na figura 3 apresenta alguns dos agentes liofilizados comercializado pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) exemplificando alguns kits produzidos, na imagem apresenta da esquerda a direita kit de Soro de Albumina Humana (SAH), Macroagregado de Albumina (MAA), Disofenina (DISIDA), Pirofosfato de Sódio (PIRO) e Dextrana 500 (DEXTRAN 500) (JORNAL HORA DO POVO, 2021).

Figura 3 – kits liofilizados Ipen



Fonte: JORNAL HORA DO POVO, 2021.

No Sistema Único de Saúde (SUS) os procedimentos de medicina nuclear, assim como os de ressonância magnética e tomografias por raios X, são classificados pelo SUS como sendo de alta complexidade, sendo procedimentos que envolvem alta tecnologia e alto custo (POZZO, 2014).

A tabela de procedimentos unificada registra apenas 50 procedimentos ambulatoriais baseados no uso de geradores de ^{99m}Tc e radioisótopos primários (^{131}I , ^{67}Ga , ^{201}Tl). Assim, a medicina nuclear praticada no SUS é bem mais restrita do que a praticada na rede suplementar ou mesmo de forma particular (POZZO, 2014).

Na tabela 1 apresenta a lista de radiofármacos produzidos pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN/CNEN-SP) e as suas aplicações no Sistema Único de Saúde. A última coluna mostra quais são os produtos que são usados em procedimentos pagos pelo SUS atualmente. Vale destacar que existem procedimentos pagos pelo SUS que raramente são feitos, como cintilografia de pâncreas e determinação de sobrevivência de hemácias (com radioisótopos) (POZZO, 2014).

Tabela 1 – Radiofármacos contemplados na tabela SUS

Produtos produzidos pelo IPEN/CNEN-SP, suas aplicações e a cobertura do SUS *		
Nome do grupo / produto	Aplicação	SUS
Gerador de tecnécio- ^{99m} Tc	Marcação de <i>kits</i> liofilizados e exames; atividades: 250 mCi, 500 mCi, 750 mCi, 1.000 mCi, 1.250 mCi, 1.500 mCi e 2.000 mCi	Sim
Iodeto de sódio- ¹³¹ I	Estudo de função tireoidiana	Sim
Iodeto de sódio- ¹³¹ I cápsula	Terapia de câncer de tireoide e hipertireoidismo	Sim
Iodeto de sódio- ¹²³ I	Estudo de função tireoidiana	Sim
Cloreto de tálio- ²⁰¹ Tl	Imagem cardíaca; avaliação do nível de lesão no músculo cardíaco em repouso e em exercício	Sim
Cromato de sódio- ⁵¹ Cr	Marcação de eritrócitos. gamagrafia esplênica	Sim
Citrato de gálio- ⁶⁷ Ga	Localização de tumores em tecido mole e lesões inflamatórias	Sim
¹³¹ I-MIBG	Cintilografias de feocromocitomas e neuroblastomas	Sim
¹²³ I-MIBG	Cintilografias de tumores da suprarrenal e feocromocitomas - neuroblastomas	Não
¹³¹ I-SAH	Determinação de volume plasmático e sanguíneo	Não
Hippuran- ¹³¹ I	Estudo da função renal	Sim
Lipiodol- ¹³¹ I	Terapia de hepatomas	Não
EDTA- ⁵¹ Cr	Determinação de taxa de filtração glomerular	Sim
Soroalbumina humano- ⁵¹ Cr	Estudo da perda de proteína gastrointestinal	Não
EDTMP- ¹⁵³ Sm	Alívio das dores produzidas por metástase óssea; dose terapêutica de 70 a 100 mCi	Sim
Hidroxiapatita- ¹⁵³ Sm	Tratamento de artrite reumatoide	Não
FDG- ¹⁸ F	Diagnóstico de funções cardíacas e de câncer de mama, linfoma, câncer de pulmão	Não
Octreotídeo-DTPA- ¹¹¹ In	Estudo de tumores neuroendócrinos e outros tipos de câncer como linfoma, rim, pulmão, cérebro e mama	Não
Hidroxiapatita- ⁹⁰ Y	Tratamento de artrite reumatoide	Não
Dota-octreotate- ¹⁷⁷ Lu	Tratamento de tumores neuroendócrinos e outros tipos de câncer como linfoma, rim, pulmão, cérebro e mama	Não

Tabela 1 – Radiofármacos contemplados na tabela SUS (cont.)

GHA	Cintilografia renal e cerebral	Não
HSA	Estudos circulatórios e cintilografia de placenta	Não
Dextran 500	Estudo do sistema linfático	Sim
Dextran 70	Estudo do sistema linfático	Sim
Disida	Cintilografia hepatobiliar	Sim
DMSA	Cintilografia renal	Sim
DTPA	Cintilografia renal e cerebral	Sim
EC	Estudo da função renal	Não
ECD	Estudo de perfusão cerebral	Não
Estanho coloidal	Cintilografia hepatoesplênica	Sim
Fitato de sódio	Cintilografia hepática	Sim
MAA	Cintilografia pulmonar	Sim
MDP	Cintilografia óssea	Sim
Pirofosfato de sódio	Cintilografia óssea, diagnóstico de enfarte agudo do miocárdio, marcação de hemácias <i>in vivo</i>	Sim
SAH	<i>Pool</i> sanguíneo e ventriculografia	Sim
MIBI	Avaliação de perfusão do miocárdio e detecção de tumores de mama e paratireoide	Sim

Fonte: POZZO, 2014

No Brasil, a produção e o uso de radiofármacos são rigorosamente regulamentados por dois órgãos principais: a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN). Essas instituições garantem que os radiofármacos utilizados no país atendem a elevados padrões de segurança e eficácia, protegendo tanto os profissionais envolvidos no seu assunto quanto os pacientes que recebem os tratamentos. A ANVISA é responsável pela análise da qualidade, segurança e eficácia dos produtos, enquanto a CNEN regula aspectos relacionados à radioproteção.

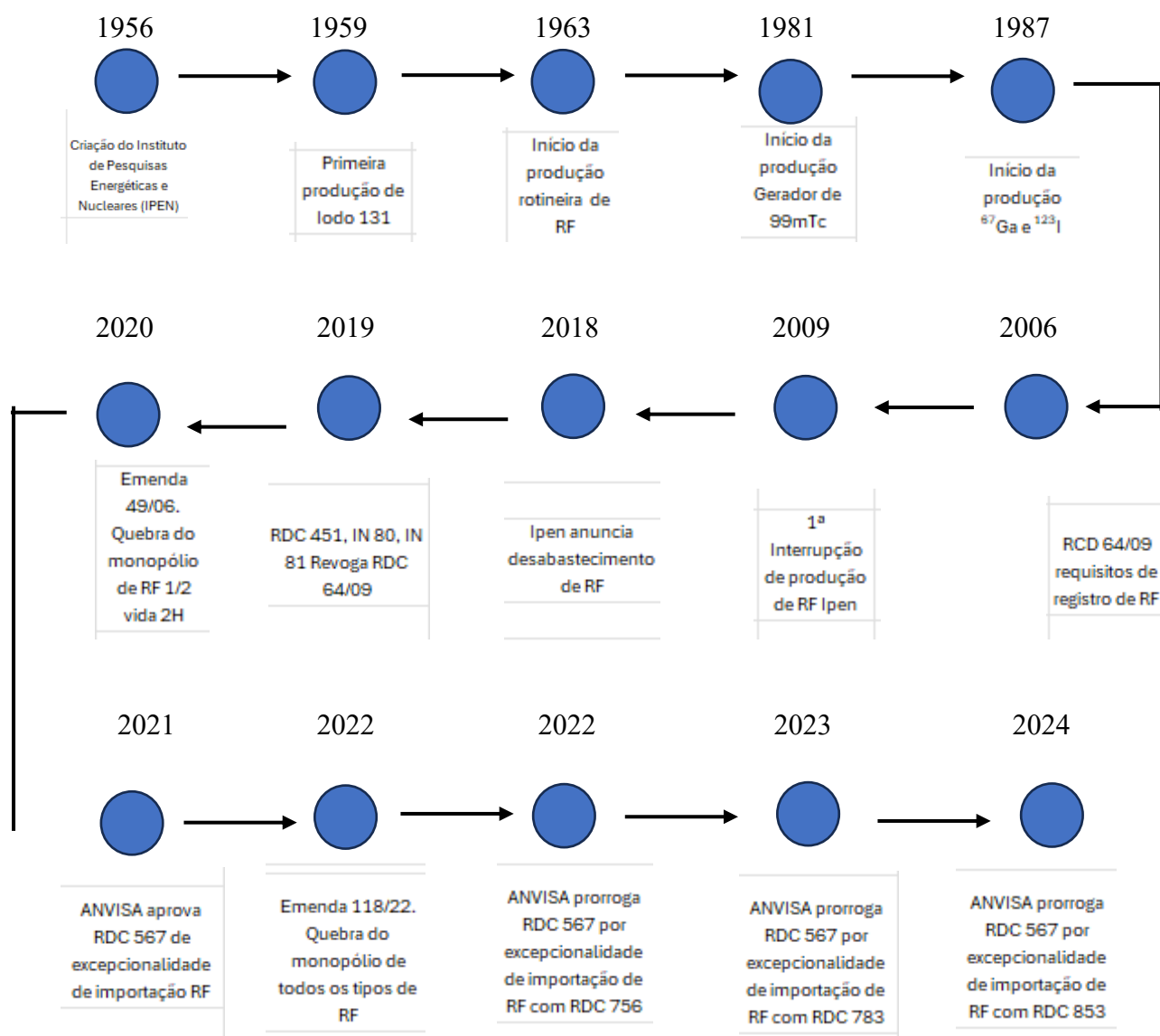
Nos últimos anos, o Brasil tem enfrentado desafios no abastecimento de radiofármacos, em parte devido à sua dependência de fornecedores internacionais e à produção limitada no cenário nacional. Para mitigar esses problemas, a ANVISA implementou medidas emergenciais, como a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 567 de 2021, que autoriza a

importação temporária e por excepcionalidade para abastecimentos dos serviços de medicina nuclear (ANVISA).

Esta análise é de extrema relevância, pois contribui não apenas para a solução de problemas de abastecimento, mas também para a garantia de que os radiofármacos usados no Brasil seguem os padrões de qualidade nacionais preconizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), beneficiando diretamente os pacientes e serviços de Medicina Nuclear.

Na Figura 4 apresenta a linha do tempo com os fatos relevantes da produção de Radiofármacos no Brasil, da inauguração do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), o início de produção de radiofármacos, a quebra do monopólio para produção de RF de meia-vida abaixo de 2 horas, a interrupção de produção e desabastecimento do radiofármacos no mercado brasileiro, as regulamentações para registros e a ação da ANVISA para atender o mercado de medicina nuclear nacional.

Figura 4 – Linha do tempo dos radiofármacos no cenário brasileiro



A Comissão Nacional de Energia Nuclear – CNEN criada em 10 de outubro de 1956 é uma autarquia federal vinculada, desde 1999, ao Ministério da Ciência e Tecnologia – MCT, e responsável por regular as atividades nucleares no País. Estabelece normas e regulamentos em radioproteção e segurança nuclear, desenvolve pesquisas voltadas à utilização de técnicas nucleares em benefício da sociedade e assessora o MCT na formulação da Política Nacional de Energia Nuclear (CNEN).

2 OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é o mapeamento dos desafios e das oportunidades para registro de radiofármacos estrangeiro no Brasil.

2.1 Objetivo Específico

- Levantamento dos radiofármacos descritos na excepcionalidade de importação conforme Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 567, de 29 de setembro de 2021 e suas prorrogações
- Levantamento dos requisitos regulatórios para registro de radiofármacos junto a ANVISA.
- Elaboração de um Roteiro de Registro de Radiofármacos que será ilustrado no Apêndice I, junto ao mercado brasileiro atendendo aos requisitos regulatórios obrigatórios relacionados aos tipos de radiofármacos como uma referência as indústrias radiofarmacêutica internacionais junto a ANVISA.

3 METODOLOGIA

A metodologia apresenta os passos envolvidos na análise de fornecimento dos radiofármacos no Brasil, levantamento das Normas Regulatórias, empresas estrangeiras e desenvolvimento do Roteiro de Registro de Radiofármacos. Este estudo não envolveu aspectos dos custos de produção, logística de distribuição ou de precificação dos radiofármacos.

3.1 Análise

3.1.1 Legislação e Regulamentação em Medicina Nuclear

A Legislação e Regulamentação em Medicina Nuclear no Brasil são regidas por órgãos reguladores e normas específicas para garantir a segurança e a qualidade dos procedimentos. Os principais órgãos reguladores incluem a Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que estabelecem regulamentos e normas para a produção, transporte, armazenamento e uso de materiais radioativos. Além disso, existem normas específicas para os profissionais que atuam na área, como o Conselho Regional de Medicina (CRM) e o Conselho Federal de Física Médica (CFFM), que estabelecem padrões para a formação e prática dos médicos nucleares e físicos médicos, garantindo a segurança e a qualidade dos serviços prestados.

3.1.2 Legislação e Regulamentação dos Radiofármacos no Brasil

O desenvolvimento de radiofármacos no Brasil tem um impacto econômico significativo, pois impulsiona a indústria de medicina nuclear, gera empregos qualificados e contribui para o crescimento do setor de saúde. Além disso, os radiofármacos são essenciais para diagnóstico e tratamento de doenças, o que resulta em impacto social positivo, proporcionando melhores condições de saúde e qualidade de vida para a população. Portanto,

o investimento e avanço na área de radiofármacos têm o potencial de impactar positivamente a economia e a sociedade brasileira, promovendo inovação, acesso a tratamentos avançados e desenvolvimento tecnológico neste campo.

A Emenda Constitucional nº 49 de 08 de fevereiro de 2006 excluiu do monopólio da União a produção, a comercialização e a utilização de radioisótopos de meia-vida curta, para usos médicos, agrícolas e industriais e possibilitou a entrada da iniciativa privada na produção de radioisótopos, atividade anteriormente restrito ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) e ao Instituto de Engenharia Nuclear (IEN) o que limitava o acesso de pacientes a tratamentos e exames de medicina nuclear abrindo oportunidades a empresas privadas mas também exigindo altos investimentos (ROCHA, 2022).

A Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde, de 2010, guia o uso e desenvolvimento de tecnologias na saúde, evoluindo equidade, universalidade e integralidade. A pandemia de COVID-19 evidenciou a fragilidade do setor de radiofármacos e a necessidade de uma maior autonomia tecnológica (CONSERVA, 2020).

Em 29 de setembro de 2021 por meio da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 567 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprova a excepcionalidade para importação temporária de radiofármacos, com o objetivo de reduzir o risco de desabastecimento desses produtos no Brasil, tendo em vista problemas recentes na produção nacional. A medida alcança os radiofármacos listados na Instrução Normativa 81/2020, que define a lista de radiofármacos passíveis de apresentar dados de literatura para comprovação da sua segurança e eficácia (ANVISA, 2021).

A decisão da Anvisa veio após a indicação de entidades do setor de medicina nuclear no Brasil que apontaram o risco de falta de produtos para continuidade de diagnósticos e tratamentos no país. Segundo a avaliação feita, a falta desses produtos poderia impactar diretamente o diagnóstico de doença arterial coronariana, que é a principal causa de morte no Brasil, o diagnóstico e o tratamento de diversos tipos de câncer, que constituem a segunda maior causa de morte no país; e o diagnóstico do tromboembolismo pulmonar, com incidência significativamente aumentada durante a pandemia de Covid-19, dentre outras condições clínicas (ANVISA, 2021).

A promulgação da Emenda Constitucional 118 de 26 de abril de 2022 que quebra o monopólio do poder público e permite a fabricação, pela iniciativa privada, de todos os tipos de radioisótopos de uso médico produzam e comercializem radioisótopos, democratizando e regionalizando a oferta desses insumos, especialmente aqueles com meia-vida superior a duas

horas, e ampliando o acesso a tratamentos cruciais como os voltados para doenças como o câncer (PINHEIRO, Regina).

3.1.3 Desabastecimento de radiofármacos em território nacional

Em julho de 2018 o Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) divulga uma nota oficial sobre interdição das linhas de produção de kits liofilizados e radiofármacos Fluor-18 após a publicação das Resoluções RDC 63 e RDC 64 de 2009 da ANVISA, que tratam, respectivamente, das Boas Práticas de Fabricação (BPF) e Registro de Radiofármacos causando um desabastecimento no mercado de medicina nuclear (IPEN, 2018).

Com a paralisação da produção dos agentes liofilizados (kits) e radiofármacos com molécula marcada com flúor-18 (^{18}F FDG) e fluoreto de sódio (^{18}F) o IPEN deixa de atender os serviços de medicina nuclear em âmbito nacional (IPEN, 2018).

O IPEN produz 14 (quatorze) tipos de kits liofilizados sendo 9 (nove) de produção exclusiva e sem concorrência de laboratórios privados na sua produção e sua paralisação na produção afetará tanto a população do SUS (Sistema Único de Saúde) como a pacientes da saúde suplementar (IPEN, 2018).

A produção de radiofármacos enfrentou paralisações e crises, especialmente devido à falta de investimentos e à dependência do monopólio estatal. A escassez de recursos para a produção no IPEN gerou crises de abastecimento, afetando o fornecimento de radiofármacos e prejudicando pacientes que necessitam de tratamentos com esses produtos (IPEN, 2018).

Em agosto de 2019 o Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) anuncia os desabastecimentos dos radiofármacos como Macroagregado de Albumina (MAA), dicloridrato de etilenocisteínadietiléster (ECD), disofenina (DISIDA), são exemplos de kits desabastecidos no mercado brasileiro em nota encaminhada aos clientes informando os reagentes liofilizados (SBMN, 2019).

3.1.4 Registro de Radiofármacos no Brasil

O processo de registro de radiofármacos no Brasil é de extrema importância para garantir a segurança e eficácia desses produtos que são utilizados em diagnósticos e tratamentos médicos. Por meio desse processo, é possível estabelecer as diretrizes para a regulamentação e controle da produção, importação, distribuição e uso de radiofármacos no país, assegurando que atendam aos padrões de qualidade e segurança estabelecidos pelas autoridades competentes.

No Brasil, o registro de radiofármacos é supervisionado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN). A ANVISA é responsável pela análise da segurança, eficácia e qualidade dos radiofármacos, enquanto a CNEN trata dos aspectos relacionados à proteção radiológica, licenciamento e fiscalização do uso de materiais nucleares.

O registro de radiofármacos no Brasil é regulamentado por uma série de leis, resoluções e normas técnicas que garantem aos produtos a segurança, eficácia e qualidade desses produtos.

Na tabela 2 são apresentados as Normas e Resoluções da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) destinados aos processos de pedido de registro de radiofármacos no Brasil.

Tabela 2 – Normas e Resoluções para Registro de Radiofármacos no Brasil

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
RESOLUÇÃO - RDC Nº 64, DE 18 DE DEZEMBRO DE 2009
RESOLUÇÃO - RDC Nº 263, DE 04 DE FEVEREIRO DE 2019
RESOLUÇÃO – RDC Nº 451, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2020
RESOLUÇÃO – RDC Nº 738, DE 28 DE JULHO DE 2022
INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 80, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2020
INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 81, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2020

3.1.4.1 Resolução - RDC N° 64, de 18 de dezembro de 2009

A Resolução RDC N° 64, 2009 tem como objetivo estabelecer os requisitos mínimos para o registro de radiofármacos no país visando garantir a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos, aplica-se a três categorias principais de radiofármacos: aqueles prontos para uso, os componentes não-radioativos que serão combinados com radionuclídeos para marcação, e os próprios radionuclídeos, incluindo aqueles provenientes de geradores. Um dos principais objetivos da RDC é garantir que esses produtos, desde a produção até o uso final, estejam em conformidade com os padrões de segurança radiológica e sanitária estabelecidos pela ANVISA, minimizando riscos tanto para o trabalhador quanto ao paciente (ANVISA, 2009).

Esta RDC N° 64, 2009 é dividida por Sessões I, II, III e IV, onde estabelece a Sessão I o objetivo, a Sessão II a abrangência das categorias e classificação dos radiofármacos, a Sessão III as definições dos radiofármacos e a Sessão IV as disposições gerais para obtenção das informações sobre as características físico-químicas dos princípios ativos de um radiofármaco (ANVISA, 2009).

3.1.4.2 Resolução – RDC N° 263, de 04 de fevereiro de 2019

A Resolução RDC N° 263, 2019, tem por objetivo estabelecer os requisitos mínimos para a concessão do registro, como medicamento, dos produtos radiofármacos de uso consagrado, fabricados em território nacional e um dos principais objetivos da inclusão desse anexo é garantir que os radiofármacos fabricados no país, sigam normas técnicas rigorosas, possibilitando o seu uso seguro e eficaz no diagnóstico e tratamento de diversas patologias (ANVISA, 2019).

A RDC N° 263, 2019 está dividida por Capítulos I, II e III, onde estabelece o Capítulo I as disposições iniciais têm por objetivo estabelecer os requisitos mínimos para a concessão do registro, o Capítulo II das disposições para o registro e o Capítulo III das disposições finais e transitórias ANVISA, 2019).

3.1.4.3 Resolução – RDC Nº 451, de 16 de dezembro de 2020

A Resolução RDC Nº 451, 2020, dispõe sobre o registro, notificação, importação e controle de qualidade de radiofármacos. Esta resolução visa garantir que tais medicamentos atendam aos padrões de qualidade, segurança e eficácia prevista pela legislação vigente, regulamentando tanto o processo de registro como os controles necessários para sua comercialização e uso seguro no Brasil (ANVISA, 2020).

A RDC Nº451, 2020 é dividida em Capítulo I Sessão I os requisitos mínimos para o registro, notificação, importação e controle de qualidade de radiofármacos industrializados, visando garantir a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos, a Sessão II a abrangência se aplica aos radiofármacos industrializados submetidos ao registro sanitário, notificação, importação e controle de qualidade e a Sessão III as definições como atividade específica, concentração radioativa, decaimento radioativo entre outros requisitos. No Capítulo II apresenta das disposições gerais para obtenção das informações sobre as características físico-químicas dos Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) de um radiofármaco. No Capítulo III apresenta informações dos requisitos para os radiofármacos isentos de registro, regularizados mediante notificação. No Capítulo IV Sessão I orienta quanto as apresentações a serem registradas deverão estar de acordo com o regime posológico e a indicação terapêutica e/ou diagnóstica do radiofármaco, na Sessão II devem ser apresentadas as documentações de eficácia e segurança, 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. No Capítulo V sobre importação e controle de qualidade dos radiofármacos importados apresenta que a empresa importadora é responsável pela qualidade, eficácia e segurança dos lotes importados de radiofármacos. Por fim no Capítulo VI apresenta as disposições finais e transitórias onde 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 (ANVISA, 2020).

3.1.4.4 Resolução – RDC Nº 738, de 28 de julho de 2022

A Resolução RDC Nº 738, 2022, dispõe sobre o registro, notificação, importação e controle de qualidade de radiofármacos, um dos aspectos mais relevantes do anexo é o foco nos requisitos técnicos que os radiofármacos precisam cumprir para que sejam registrados ou notificados junto à ANVISA. O documento abrange radiofármacos industrializados, desde os prontos para uso até os componentes não-radioativos para marcação com radionuclídeos, conhecidos como kits liofilizados. Além disso, inclui os precursores radiofarmacêuticos e os eluatos de geradores de radionuclídeos. O regulamento não se aplica à preparação extemporânea realizada a partir de componentes não-radioativos para marcação, uma vez que estes já estão registrados e são manipulados em serviços de medicina nuclear autorizados e por profissão devidamente qualificados (ANVISA, 2022).

A RDC Nº 738, 2022 é dividida em Capítulo I onde as disposições iniciais na Sessão I apresenta o objetivo dos requisitos mínimos para o registro, notificação, importação e controle de qualidade de radiofármacos industrializados, visando a garantir a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos. Na Sessão II a abrangência e se aplica aos radiofármacos industrializados submetidos ao registro sanitário, notificação, importação e controle de qualidade. Na Sessão III as definições como atividade específica, componentes não radioativos, concentração radioativa, decaimento, eluato de gerador de radionuclídeos, entre outras definições. No Capítulo II apresenta as disposições gerais para obtenção das informações sobre as características físico-químicas dos Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) de um radiofármaco. O Capítulo III refere-se aos requisitos para os radiofármacos isentos de registro, regularizados mediante notificação. No Capítulo IV apresenta os requisitos para o registro de radiofármacos, na Sessão I as documentações para registro, as apresentações a serem registradas deverão estar de acordo com o regime posológico e a indicação terapêutica e/ou diagnóstica do radiofármaco. Na Sessão II devem apresentar os documentação de eficácia e segurança onde 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 na Resolução. No Capítulo V estabelece que para importação e controle de qualidade dos radiofármacos importados a empresa importadora é responsável pela qualidade, eficácia e segurança dos lotes importados de radiofármacos. E no Capítulo VI apresenta as disposições finais e transitórias onde apresenta a informações de que 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 (ANVISA, 2022).

3.1.4.5 Instrução Normativa – IN 80, de 16 de dezembro de 2020

A IN Nº 80, 2020 regulamenta a documentação necessária para o protocolo de registro de radiofármaco, e está dividida em Capítulo I que apresenta as disposições iniciais a presente Instrução Normativa regulamenta a documentação necessária para o protocolo de registro de produto radiofármaco, de acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 451, de 16 de dezembro de 2020, e suas atualizações, com relação a documentação administrativa (Anexo I) e documentação técnica de qualidade (Anexo II) e o Capítulo II das disposições finais e transitórias para a vigorar a partir de 01 de fevereiro de 2021 (ANVISA, 2020).

3.1.4.6 Instrução Normativa – IN 81, de 16 de dezembro de 2020

A IN Nº 81, 2020 regulamenta a lista de radiofármacos passíveis de apresentarem dados de literatura para comprovação da segurança e eficácia. No Capítulo I sobre as disposições iniciais apresenta a lista de radiofármacos passíveis de apresentarem dados de literatura, com estudos publicados em revistas indexadas, com o intuito de comprovação da segurança e eficácia, abrangidos pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 451, de 16 de dezembro de 2020, e suas atualizações e no Capítulo II sobre as disposições finais e transitórias para a vigorar a partir de 01 de fevereiro de 2021 (ANVISA, 2020).

A Lista de Radiofármacos apresentada no Anexo da IN 81, 2020 está dividida em Sessão I onde apresenta os Radiofármacos prontos para uso, Sessão II sobre os componentes não-radioativos para marcação com um componente radiativo, refere-se aos agentes liofilizados e Sessão III sobre os precursores radionuclídeos, incluindo os eluatos de geradores de radionuclídeos (ANVISA, 2020).

3.1.5 Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN)

A CNEN é responsável por criar normas e regulamentos para garantir a segurança no uso da energia nuclear, tanto em atividades de pesquisa quanto em aplicações industriais e médicas. A fiscalização de instalações nucleares, como usinas, reatores de pesquisa e locais de armazenamento de resíduos radioativos, também faz parte de suas atribuições (CNEN).

Na tabela 3 são apresentadas as Diretrizes Básicas de proteção Radiológica conforme a orientação da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN).

Tabela 3 – Diretrizes Básica de Proteção Radiológica

CNEN – Comissão Nacional de Energia Nuclear
Norma CNEN – 5.01
Norma CNEN – NN - 3.01
Norma CNEN – NE - 3.02
Norma CNEN – NN - 3.05
Norma CNEN – NN - 6.11
Norma CNEN – NN – 6.14

3.1.5.1 Norma CNEN – 5.01

A Norma CNEN 5.01 estabelece requisitos de segurança e proteção radiológica para o transporte de materiais radioativos. O objetivo desta Norma é estabelecer requisitos de segurança e proteção radiológica para o transporte de materiais radioativos a fim de garantir um nível adequado de controle da eventual exposição de pessoas, bens e meio ambiente à radiação ionizante. Esta Norma se aplica aos transportes por terra, água e ar (CNEN – 5.01).

3.1.5.2 Norma CNEN – NN – 3.01

A Norma CNEN NN 3.01 estabelece os Requisitos Básicos de Radioproteção e Segurança Radiológica de Fontes de Radiação Ionizante. Entre os aspectos envolvidos, estão a justificção e otimização da proteção radiológica. A norma é acompanhada de orientações específicas para instalações e atividades que utilizam materiais radioativos ou que geram radiação ionizante, incluindo critérios para o licenciamento e controle regulatório dessas atividades. O objetivo da cultura de segurança é garantir que todas as medidas de radioproteção sejam rigorosamente seguidas, minimizando o risco de acidentes e exposições indevidas, e promovendo a segurança tanto para os profissionais diretamente envolvidos quanto para o público em geral (CNEN - NN 3.01)

3.1.5.3 Norma CNEN – NE – 3.02

A Norma CNEN NE 3.02 tem como objetivo estabelecer requisitos relativos à implantação e ao funcionamento de serviços de radioproteção aplicando-se às instalações nucleares e às instalações radioativas (CNEN – NE – 3.02).

3.1.5.4 Norma CNEN – NN – 3.05

A Norma CNEN NN 3.05 estabelece os Requisitos de Segurança e Proteção radiológica para serviços de medicina nuclear. Ela especifica as qualificações mínimas úteis para profissionais, as instalações específicas para o armazenamento e uso de materiais radioativos, e os procedimentos de proteção para minimizar a exposição à radiação. A norma também define como práticas de monitoramento da radiação, controle de qualidade dos equipamentos, além de orientações para o gerenciamento de rejeitos radioativos. Além disso, a norma enfatiza a importância de estabelecer planos de proteção radiológica, incluindo medidas de emergência e manutenção da documentação atualizada. Essa regulamentação é fundamental para garantir que os serviços de medicina nuclear no Brasil operem de acordo com os padrões

internacionais de segurança, protegendo tanto os profissionais quanto os pacientes envolvidos (CNEN – NN 3.05).

3.1.5.5 Norma CNEN – NN – 6.11

A Norma CNEN NN 6.11 tem por objetivo estabelecer os requisitos de segurança e proteção radiológica relativo à operação de instalações produtoras de radioisótopos com aceleradores cíclotrons, também denominadas “Instalações Produtoras”. Qualquer ação envolvendo a prática de produção de radioisótopos em Instalações Produtoras somente pode ser realizada em conformidade com os requisitos estabelecidos nesta Norma (CNEN – NN – 6.11).

3.1.5.6 Norma CNEN – NN – 6.14

A Norma CNEN NN 6.14 tem por objetivo estabelecer os requisitos necessários à radioproteção e segurança radiológica para a distribuição, utilização e manutenção de equipamentos geradores de radiação ionizante empregados em instalações e atividades que envolvam obtenção de imagens humanas para fins de segurança pública (CNEN – NN- 6.14).

3.1.6 ANVISA autoriza Importação de radiofármacos por excepcionalidade

Em 29 de setembro de 2021 a Anvisa aprova a excepcionalidade para importação temporária de radiofármacos, com o objetivo de reduzir o risco de desabastecimento desses produtos no Brasil, tendo em vista problemas recentes na produção nacional. A medida alcança os radiofármacos listados na Instrução Normativa 81/2020, que define a lista de radiofármacos passíveis de apresentar dados de literatura para comprovação da sua segurança e eficácia (ANVISA, 2021).

A decisão da Anvisa veio após a indicação de entidades do setor de medicina nuclear no Brasil que apontaram o risco de falta de produtos para continuidade de diagnósticos

e tratamentos no país. Segundo a avaliação feita, a falta desses produtos poderia impactar diretamente o diagnóstico de doença arterial coronariana, que é a principal causa de morte no Brasil, o diagnóstico e o tratamento de diversos tipos de câncer, que constituem a segunda maior causa de morte no país; e o diagnóstico do tromboembolismo pulmonar, com incidência significativamente aumentada durante a pandemia de Covid-19, dentre outras condições clínicas (ANVISA, 2021).

Tabela 4 – Normas Regulatórias de Excepcionalidade de Importação de Radiofármacos

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 567, DE 29 DE SETEMBRO DE 2021
RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 756, DE 26 DE OUTUBRO DE 2022
RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 783, DE 29 DE MARÇO DE 2023
RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 853, DE 21 DE MARÇO DE 2024

3.1.6.1 Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 567, de 29 de setembro de 2021

A Resolução RDC Nº 567/2021 da ANVISA estabelece que, em casos de falta de radiofármacos no mercado nacional, descritos pela incapacidade de atendimento à demanda, os produtos podem ser importados por meio de operações específicas de importação. Esses produtos devem ser registrados e regularizados em seu país de origem, com rótulos e bulas em conformidade com os padrões e idiomas exigidos pelas autoridades sanitárias estrangeiras, e as informações essenciais devem ser fornecidas aos profissionais de saúde em português, tendo seu período de aprovação até 31 de outubro 2022 (ANVISA, 2021).

3.1.6.2 Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 756, de 26 de outubro de 2022

A Resolução RDC Nº 756, de 26 de outubro de 2022, até 31 de março de 2023 da ANVISA, estabelece a prorroga a vigência da RDC Nº 567 para importação de radiofármacos por excepcionalidade até 31 de março de 2023, que se enquadrarem nos critérios estabelecidos pela RDC Nº 567 serão avaliados e processados conforme os termos dessa resolução. Essa medida visa garantir a continuidade do abastecimento de radiofármacos essenciais para a saúde pública no Brasil (ANVISA, 2022).

3.1.6.3 Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 783, de 29 de março de 2023

A Resolução RDC Nº 783, de 29 de março de 2023 da ANVISA, Prorroga a vigência da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 567, de 29 de setembro de 2021. Visando garantir a continuidade do abastecimento de radiofármacos essenciais para a saúde pública no Brasil para importação de radiofármacos por excepcionalidade até 31 de março de 2024 (ANVISA, 2023).

3.1.6.4 Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 853, de 21 de março de 2024

A Resolução RDC Nº 853, de 21 de março de 2024 da ANVISA, Altera e Prorroga a vigência da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 567, de 29 de setembro de 2021. Visando garantir a continuidade do abastecimento de radiofármacos essenciais para a saúde pública no Brasil, para importação de radiofármacos por excepcionalidade até 31 de março de 2025 (ANVISA, 2024).

4 PROPOSTA DE ROTEIRO PARA REGISTRO DE RADIOFÁRMACOS

O desenvolvimento do Roteiro de Registros de Radiofármacos apresenta as informações necessárias dos documentos a serem levantados pelas empresas e laboratórios internacionais dentro do escopo da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), visando qualidade e segurança dos radiofármacos para comercialização em território nacional.

4.1 Radiofármacos indisponíveis no Brasil

Com a paralização das atividades de produção em 2019 do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) na linha de produção dos kits liofilizados, tem um impacto direto sobre a saúde pública, uma vez que hospitais e clínicas de medicina nuclear, especialmente aqueles que atendem pelo SUS, ficam dependentes de recursos ou de estoques limitados de radiofármacos. Resultando em atrasos nos diagnósticos, cancelamento de exames e, em casos mais graves, na interrupção de tratamentos oncológicos e outras terapias críticas.

Na tabela 5 são apresentados os principais agentes liofilizados de produção exclusiva pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN).

Tabela 5 – Agentes Liofilizados de produção exclusiva pelo IPEN

RADIOFÁRMACOS COMERCIALIZADOS PELO CENTRO DE RADIOFARMÁCIA DO IPEN-CNEN		
Componentes radioativos para marcação com Tecnécio ^{99m}Tc		
PRODUTO	DESCRIÇÃO	APLICAÇÃO EM MEDICINA NUCLEAR
DEX 500-TEC	Pó liofilizado para reparação de solução injetável para administração intradérmica de dextrana 500 (^{99m}Tc)	Estudo do sistema linfático; Pesquisa de linfonodo sentinela
DEX 70-TEC	Pó liofilizado para reparação de solução injetável para administração intradérmica de dextrana 70 (^{99m}Tc)	Estudo do sistema linfático; Pesquisa de linfonodo sentinela
DISI-TEC	Pó liofilizado de disofenina para preparação de solução injetável de disofenina (^{99m}Tc)	Cintilografia hepatobiliar
ECD-TEC	Pó liofilizado de dicloridrato de etilenodicisteína dietiléster para preparação de solução injetável de bisisato (^{99m}Tc)	Cintilografia de perfusão cerebral
PUL-TEC	Pó liofilizado de albumina humana comomacroagregado para preparação de suspensão injetável de macrosalbe (^{99m}Tc)	Cintilografia de perfusão pulmonar; localização radioguiada de lesão não palpável (ROLL)
SAH-TEC	Pó liofilizado de albumina humana para preparação de solução injetável de albumina humana sérica (^{99m}Tc)	Linfocintilografia e Ventriculografia radionuclídica
TIN-TEC	Pó liofilizado de fluoreto estanoso para preparação de solução injetável de estanho coloidal (^{99m}Tc)	Cintilografia do sistema reticulo endotelial

Fonte: (IPEN, 2024).

4.2 Laboratórios Estrangeiro

Os laboratórios estrangeiros que comercializam radiofármacos hoje no Brasil tem suas empresas localizadas na América do Sul, e seguem por representação de empresas brasileiras abastecem do mercado da medicina nuclear.

Na tabela 6 são apresentados três laboratórios produtores de agentes liofilizados estrangeiros com representantes no Brasil, sendo dois com seus laboratórios com sede na Argentina (Buenos Aires) e um no Uruguai (Montevideo).

Tabela 6 – Laboratórios produtores de radiofármacos na América do Sul

EMPRESA	PRODUTO	ORIGEM	ÓRGÃO REGULATÓRIO
Laboratório Bacon	13 kits liofilizados	Argentina	AMNT
Laboratório Tecnonuclear	18 kits liofilizados	Argentina	AMNT
Laboratório Tech	14 kits liofilizados	Uruguai	MSP

4.2.1 Laboratório Bacon

O laboratório Bacon é uma empresa privada argentina atuando a mais de 40 anos no mercado de medicina nuclear, atuando em constante inovação e desenvolvimento no setor. Apresenta uma política de qualidade atendimento aos requisitos aplicáveis e melhoria contínua do sistema de gestão da qualidade, endereçando riscos e aproveitando oportunidades, trabalhar na segurança radiológica e nuclear, tendo-a como prioridade nos processos da empresa, em programa de capacitação e qualificação permanente de sua equipe técnica. Com uma política

de qualidade visa a obtenção, produção, controle de qualidade, armazenamento e distribuição de matérias-primas tendo todos os processos monitorados continuamente por um rigoroso Sistema de Gestão para que cada produto seja sinônimo de qualidade.

Com certificações pela ANVISA de Boas Práticas de Fabricação de Produtos Médicos, Certificado de Sistema de Gestão da Qualidade que tem como escopo a concepção, desenvolvimento, fabricação e comercialização de especialidades medicinais, produtos ciclotron de meia vida curta e produtos de tecnologia médica (IQNET ISO 9001:2015), DIGEMID de Boas Práticas de Fabricação de Produtos Médicos pelo Perú, Certificação de adequação ambiente emitido pela OPDS (Organismo Provincial para el Desarrollo Sostenible).

Dentre os produtos comercializados pelo Latoratório Bacon destacam-se radiofármacos para terapia como Lutécio 177 - PSMA (^{177}Lu -PSMA), Lutécio 177 – DOTATATE (^{177}Lu – DOTA), Cápsulas de I131 (^{131}I), Gerador de Tecnécio, Radiofármacos Pet Ct, Radiofármacos para Spect, como agentes liofilizados sestamibi, osteobac, macroagregado de albumina, linfofast, DMSA, DTPA, neutobac, priofosfato, dentre outros todos para marcação com $^{99\text{m}}\text{Tc}$, além de acessórios de radioproteção voltados a medicina nuclear.

O Laboratório Bacon tem atuação por representação parceira em 14 países sendo 13 na América Latina e Ásia.

4.2.2 Laboratório Tecnonuclear

O laboratório Tecnonuclear é uma empresa com mais de 30 anos de experiência na área da Medicina Nuclear atuando na Argentina. Com certificação de Boas Práticas de Fabricação e com conhecimento técnico e comercial adquirido durante anos de trabalho na Comissão Nacional de Energia Atômica da República Argentina ajudando a abastecer o mercado nacional argentino. A sua principal atividade centra-se na investigação, desenvolvimento, produção e comercialização de medicamentos e radiofármacos para Medicina Nuclear, PET e Ressonância Magnética, destinados ao diagnóstico e tratamento.

Dentre os produtos destacam-se os radiofármacos voltados a terapia como cápsulas e I131 (^{131}I), Samário 153 (^{153}Sm) e Lutécio 177 – DOTATATE (^{177}Lu -DOTA), radiofármacos para Pet Ct, Geradores de Tecnécio e Radiofármacos para Spect, agentes liofilizados como Trodat, MDP, sestamibi, DMSA, DTPA entre outros kits.

4.2.3 Laboratório Techí

O laboratório Techí é uma empresa uruguaia mais de 30 anos de experiência, dedicado à fabricação de radiofármacos (Cold Kits) fabricando uma ampla gama de reagentes de diagnóstico para cobrir a maioria das necessidades da medicina nuclear. Com certificado de Boas Práticas de Fabricação e sendo o único fabricante no Uruguai de kit diagnóstico/SPECT, capaz de diagnosticar; Parkinson, alterações e/ou tumores da função renal, endócrina, cardíaca, hepática, óssea, cerebral, pulmonar, tireoidiana e neurológica, bem como para processos inflamatórios e diagnóstico de linfonodo sentinela. Estando constantemente voltados a busca de novos desafios na área da saúde.

4.3 Regulamentação estrangeira

O registro de radiofármacos na Argentina é regulamentado pela Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT) e Registro de Especialidades Medicinais (REM), onde o solicitante deve ser submetido os pedidos de registros.

Os requisitos incluem a apresentação de dados sobre o princípio ativo, como a pureza radioquímica e radionuclídica, além das características do sistema para radionuclídeos precursores e geradores de radionuclídeos. Também é necessário incluir o rótulo do produto, um prospecto para profissionais de saúde e pacientes, além de um resumo das características farmacológicas e toxicológicas do radiofármaco. Todos esses documentos são revisados para garantir o uso em território argentino.

Além disso, o registro de radiofármacos pode exigir avaliações ambientais e a aprovação do plano de gerenciamento de risco para garantir a segurança durante o uso e a eliminação.

No Uruguai, o registro de radiofármacos segue regulamentações determinadas pelo Ministério da Saúde Pública (MSP), que visa garantir a segurança e a eficácia desses produtos. O processo de registro requer a apresentação de documentação técnica específica, incluindo formulários de solicitação específicas, relatórios técnicos que comprovem a qualidade, eficácia e segurança do produto, bem como o cumprimento das boas práticas de fabricação. Além disso, o registro é válido por um período de até cinco anos, sendo necessária a renovação ao final

desse prazo. O processo é semelhante ao utilizado para outros medicamentos e dispositivos médicos no país, abrangendo também os controles de qualidade dos medicamentos.

Na Resolução Nº 18/020 Regulamentação de Medicamentos (Resolución Nº18/020 Reglamentación de Medicamentos) o Decreto nº 324/999 de 12 de outubro de 1999, que regula a importação, representação, produção, elaboração e comercialização de medicamentos e produtos para uso humano, apresenta os requisitos obrigatórios para o registro dos medicamentos utilizados em seres humanos no território uruguaio.

4.4 Radiofármacos importados e a excepcionalidade da RDC 567, 2021 da ANVISA

Em resposta à crise de desabastecimento de radiofármacos enfrentada em todos o território nacional e visando garantir a continuidade dos serviços de medicina nuclear no país, fundamentais para diversos diagnósticos e terapias no Sistema Único de Saúde (SUS) e serviços privados a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publica a RDC 567, de 2021 com a finalidade de suprir a demanda brasileira de radiofármaco.

A RDC 567 (2021) se destaca pela rapidez de sua implementação diante da crise de adequação e pela facilidade na importação, ao mesmo tempo em que mantém a qualidade e segurança dos produtos importados, sem comprometer o atendimento aos pacientes. A resolução reflete o compromisso da ANVISA em garantir a continuidade dos serviços de medicina nuclear no país, minimizando os impactos negativos do desabastecimento.

A RDC 567 (2021) dispõe sobre os critérios e procedimentos temporários e excepcionais para importação de radiofármacos industrializados constantes na Instrução Normativa nº 81, de 16 de dezembro de 2020, da ANVISA e suas atualizações, em virtude do risco de desabastecimento em território nacional.

4.4.1 Lista de Radiofármacos contemplados para importação conforme Instrução Normativa
- IN Nº 81, de 16 de dezembro de 2020 da ANVISA

Na tabela 7 são apresentados dos radiofármacos com autorização de importação por excepcionalidade para abastecimentos do setor nuclear conforme decisão da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária).

Tabela 7 – **Anexo - Lista de Radiofármacos** (IN Nº 81, de 16 de dezembro de 2020* da ANVISA)

Seção I - Radiofármacos pronto para uso.
iobenguano (^{131}I)
iobenguano (^{123}I)
iodoipurato de sódio (^{131}I)
edetato crômico (^{51}Cr)
lexidronam (^{153}Sm)
fludesoxiglicose (^{18}F)
pentetreotida (^{111}In)
octeotrato tetraxetana (^{177}Lu)
citrato de ítrio coloidal (^{90}Y)
citrato de gálio (^{67}Ga)
cromato de sódio (^{51}Cr)
cloreto de tálio (^{201}Tl)
fluoreto de sódio (^{18}F)
iodeto de sódio (^{123}I)
iodeto de sódio (^{131}I)
Seção II - Componentes não-radioativos para marcação com um componente radioativo
pentetato de sódio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)
succimer ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)
disofenina ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)
medronato de sódio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)
pirofosfato de sódio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)
albumina humana sérica ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)
dextrana 500 ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)
dextrana 70 ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)
estanho coloidal ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)
agregado de albumina humana sérica ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)
bicisato ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)
fitato de sódio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)

Tabela 7 – Anexo – Lista de Radiofármacos - (IN Nº 81, de 16 de dezembro de 2020* da ANVISA) (cont.)

sestamibi (^{99m}Tc)
exametazima (^{99m}Tc)
tetrofosmina (^{99m}Tc)
enxofre coloidal (^{99}Tc)
tiatida (^{99m}Tc)
Seção - III -Precusores radionuclídeos, incluindo os eluatos de geradores de radionuclídeos
pertecnetato de sódio (^{99m}Tc)

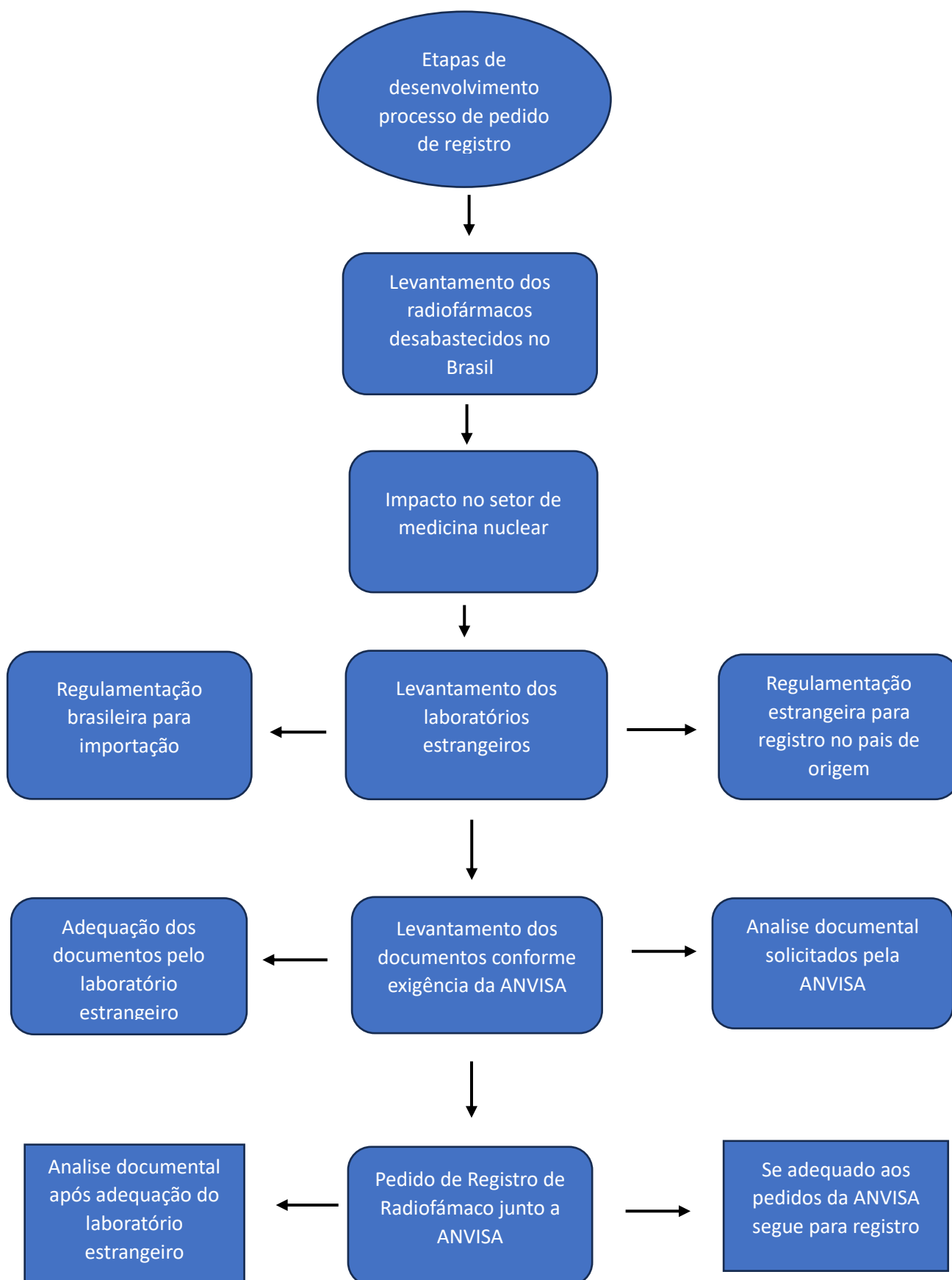
Fonte: IN Nº81,2020.

4.5 Desenvolvimentos do Roteiro de Registro de Radiofármaco

A produção do roteiro conforme levantamento documental exigido pela ANVISA para comercialização de agentes radioativos em território nacional conforme INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 80, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2020 (BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária) que regulamenta a documentação necessária para o protocolo de registro de radiofármaco e elaboração do Roteiro de Registro de Radiofármacos com uma forma simplificada de apresentação e levantamentos dos documentos.

O Fluxograma do Processo do Roteiro de Registro de Radiofármaco a seguir apresentado na figura 5 detalha de forma clara as etapas do trabalho e submissão dos processos envolvidos para entrada por importação dos radiofármacos por laboratórios estrangeiros no Brasil, contendo as informações necessárias e a descrição dos documentos necessários e avaliação conforme as exigências da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

Figura 5 - Fluxograma do Roteiro de Registro de Radiofármaco



5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Com a aprovação da Emenda Constitucional 118/2022 que quebra o monopólio do poder público e permite a fabricação, pela iniciativa privada, de todos os tipos de radioisótopos de uso médico e da RDC Nº 567/2021 da ANVISA abriram caminho para a participação de agentes privados na importação e comercialização de radioisótopos, oferecendo uma solução para a crise de abastecimento.

Esse novo cenário trouxe oportunidades para laboratórios estrangeiros em parceria com empresas nacionais, especialmente os localizados próximos ao Brasil, como na Argentina e no Uruguai.

O processo de importação de radiofármacos por excepcionalidade deve atender a alguns critérios definidos pela ANVISA. Esses produtos podem ser importados de forma excepcional e temporária tanto por órgãos públicos quanto por empresas privadas, incluindo estabelecimentos de saúde. Os radiofármacos importados sob essa norma não precisam de regularização sanitária pela ANVISA, mas o importador deve garantir sua procedência, qualidade, segurança e eficácia. A importação pode ser feita por conta e ordem de terceiros ou sob encomenda, e deve ser autorizada previamente por meio de licenciamento de importação no SISCOMEX, sendo proibida qualquer outra modalidade de importação.

Essa exceção se aplica quando não houver disponibilidade do produto com o mesmo princípio ativo no mercado nacional, devido à incapacidade temporária ou definitiva de atendimento da demanda por fornecedores registrados no Brasil. Mesmo dispensado da regularização, a empresa importadora necessita seguir todas as exigências de controle sanitário, fazer o monitoramento pós-mercado e garantir o cumprimento das regulamentações.

Os radiofármacos importados serão monitorados pela Rede Nacional de Laboratórios de Vigilância Sanitária (RNLVISA), e o importador deve assegurar a rastreabilidade dos produtos, identificando os responsáveis pela distribuição. Todos os lotes importados devem passar por controle de qualidade completo no país de origem, e o importador fica dispensado de realizar testes de controle de qualidade no Brasil, desde que o fabricante já tenha feito esses testes e fornecido o Certificado de Liberação do lote, além de garantir que os radiofármacos sejam armazenados e transportados nas condições recomendadas.

6 CONCLUSÕES

A Medicina Nuclear tem se consolidado como uma especialidade vital na prática clínica moderna, fornecendo diagnósticos e terapias eficazes por meio do uso de radionuclídeos. O reconhecimento do Tecnécio-99m (^{99m}Tc) como o principal agente de diagnóstico ressalta a evolução e a importância dessa área, que tem impactado positivamente o manejo de diversas patologias, particularmente em campos como a cardiologia e a oncologia.

A produção nacional de radiofármacos, liderada por instituições como o Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), representa um marco significativo no desenvolvimento da medicina nuclear no Brasil, promovendo a autossuficiência e o acesso a tratamentos essenciais. No entanto, a realidade enfrentada pelo setor evidencia desafios, como o recente desabastecimento de insumos, que tem comprometido a oferta de serviços de saúde.

Assim, embora o setor enfrente desafios estruturais e regulatórios, o cenário atual apresenta oportunidades significativas para a modernização e expansão do mercado de radiofármacos. A adoção de políticas que incentivem a produção local e a colaboração internacional será essencial para superar o desabastecimento e garantir a continuidade dos tratamentos que dependem desses insumos, beneficiando diretamente a saúde pública e a qualidade de vida de diversos pacientes.

A elaboração de um **Roteiro de Registro de Radiofármacos**, conforme proposto neste estudo e apresentado no apêndice I, visa orientar essas empresas no cumprimento das exigências regulatórias brasileiras, facilitando a entrada de novos produtos no mercado e garantindo a qualidade e segurança atendidas pela ANVISA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). *Anvisa autoriza importação excepcional de produtos para medicina nuclear*. 29 set. 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-autoriza-importacao-excepcional-de-produtos-para-medicina-nuclear>>. Acesso em: 28 maio 2024.

ALMEIDA, Madison Coelho de. BERNARDES, Emerson Soares. SILVEIRA, Marina Bicalho. ANDRADE, Delvonei Alves. O mercado de radiofármacos no Brasil: situação atual e perspectivas. CUADERNOS DE EDUCACIÓN Y DESARROLLO, v.15, n.8, p. 7928-7947, 2023. DOI: 10.55905/cuadv15n8-059. Disponível em: <https://doi.org/10.55905/cuadv15n8-059> . Acesso em: 25 ago. 2024

ALMEIDA, Rodrigo dos Santos. Medicina Nuclear: do surgimento à atualidade pela ótica dos radionuclídeos. 2009. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Química) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Rio de Janeiro, 2009.

ARAÚJO, Elaine Bortoleti de; LAVINAS, Tatiana; COLTURATO, Maria Tereza; MENGATTI, Jair. *Garantia da qualidade aplicada à produção de radiofármacos*. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 44, n. 1, p. 1-10, jan./mar. 2008.

BOHUSLAVIZKI, Karl H.; HENZE, Eberhard; SCHWAIGER, Markus; CLAUSEN, Malte. Standardized Annotation of Nuclear Medicine Images. Journal of Nuclear Medicine Technology, v. 28, n. 2, p. 96-103, 2000. Disponível em: <https://jnmt.snmjournals.org>. Acesso em: 25 agosto. 2024.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 567, de 29 de setembro de 2021. Dispõe sobre os critérios e procedimentos temporários e excepcionais para importação de radiofármacos industrializados. Brasília. Set. 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 567, de 29 de setembro de 2021. Dispõe sobre os critérios e procedimentos temporários e excepcionais para importação de radiofármacos industrializados. Brasília. Set. 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 756 de 26 de outubro de 2022. Prorroga a vigência da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 567, de 29 de setembro de 2021. Brasília. Out. 2022.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 783 de 29 de março de 2023. Prorroga a vigência da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 567, de 29 de setembro de 2021. Brasília. Mar.. 2023.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 853 de 21 de março de 2024. Aletara e Prorroga a vigência da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 567, de 29 de setembro de 2021. Brasília. Mar. 2024.

CALAIS, Jeremie. **PSMA PET: Um divisor de águas no câncer de próstata?** **EuroRevista Europeia de Medicina Nuclear e Imagem Molecular*. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00259--019-04442-1>. Acesso em: 11 out. 2024

CARDOSO, Eliezir de Moura. ALVES, Ismar Pinto. BRAZ, Claudio. PESTANA, Sonia. Aplicações da Energia Nuclear. Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN). Apostila Educativa, Rio de Janeiro, p. 1-18

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR (CNEN) .NN 3.05: Requisitos de Segurança e Proteção Radiológica para Serviços de Medicina Nuclear . Rio de Janeiro. Dezembro,2013.

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR (CNEN). Biblioteca Digital Memória da CNEN. Rio de Janeiro. Disponível em: <https://memoria.cnen.gov.br/memoria/CronologiaUnidade.asp?Unidade=CNEN>. Acesso em: 09 de outubro de 2024.

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR (CNEN). NN 3.01: Diretrizes Básicas de Proteção Radiológica. Rio de Janeiro. Abril,2024.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO (CRF-SP). **Produção de radiofármacos**. 13 jun. 2018. Disponível em: <<https://www.crfsp.org.br/>>. Acesso em: 30 set. 2024.

CONSERVA, Renata; MENDES, Samara Jamile. **Regulamentação de radiofármacos e políticas públicas: uma revisão de literatura**. Journal of Managerment & Primary Health Care, 020;12 (spec):e039. ISSN 2179-6750. São Paulo, 2020.

CORDEIRO, Carlos Daniel da Silva. MENDES, Midiane de Oliveira. MENEZES, Ana Beatriz Evangelista Oliveira. SOUZA, Guilherme Gonçalves Pinheiro de. NETO, Luiz da Silva Maia. LIMA, Élyda Gonçalves de. Radiofármacos: aplicação do fluordesoxiglicose (FDG) associado ao PET/CT como alternativa de diagnóstico, mapeamento e estadiamento do câncer de mama. OPEN JOURNAL SYSTEMS ISSN: 2965-3215. Rev. Univer. Bras., v.2, n.2. 090-105, 2024.

DOHERTY, Joseph U.; BARRINGTON, Sally F. **Fluorodeoxyglucose (FDG) PET/Computed Tomography (CT) Imaging for Response Assessment in Lymphoma.**

*Journal of Nuclear Medicine, v. 50, 2009

FERNANDES, Eduardo David Lima. USO DE RADIOISÓTOPOS NA MEDICINA NUCLEAR: UMA REVISÃO DE LITERATURA. *Repositório Institucional Do Unifip*, 7(1), 2024. Disponível em: <https://editora.unifip.edu.br/index.php/repositoriounifip/article/view/2651>. Acesso em: 10 de outubro de 2024.

HORA DO POVO. Suspensão da produção de radiofármacos pelo IPEN afetará 2 milhões de pacientes no país. Publicado em 21 set. 2021. Disponível em: <https://horadopovo.com.br/suspensao-da-producao-de-radiofarmacos-pelo-ipen-afetara-2-milhoes-de-pacientes-no-pais/>. Acesso em: 28 de maio de 2024.

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES (IPEN). *IPEN divulga nota oficial sobre interdição das linhas de produção de kits liofilizados e radiofármacos de Fluor-18*. 14 jun. 2018. Disponível em: https://www.ipen.br/portal_por/portal/interna.php?secao_id=38&campo=10612. Acesso em: 28 maio 2024.

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES (IPEN). História e desenvolvimento da medicina nuclear no Brasil. São Paulo: IPEN, 2010. Disponível em: <http://www.ipen.br>. Acesso em: 08 out. 2024.

KADLUBIK, Gregório Skromne. *Medicina nuclear. Desarrollo histórico e impacto em la salud* Revista del Hospital Juárez de México, v. 77, n. 4, p. 295-297, 2010.

KOWALSKY, Richard J.; FALEN, Steven W. **Radiopharmaceuticals in nuclear pharmacy and nuclear medicine**. 2. ed. Washington, D.C. : American Pharmacists Association, 2011. ISBNs 9781582121185, 1582121184

KOWALSKY, Richard J.; FALEN, Steven W. **Radiopharmaceuticals in nuclear pharmacy and nuclear medicine**. 2. ed. Washington, D.C. : American Pharmacists Association, 2011. ISBNs 9781582121185, 1582121184

LARA, Jorge Tibillett. **Radioisótopos, Ciências da Vida e Ecologia no Brasil (1949-2007)**. Tese (Doutorado em História das Ciências e da Saúde) - Casa de Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2024.

OLIVEIRA, Rita. SANTOS, Delfim. COELHO, Pedro. VEIGA, Francisco. *Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações*. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* vol. 42, n. 2, abr./jun., 2006.

OLIVEIRA, Rita. SANTOS, Delfim. COELHO, Pedro. VEIGA, Francisco. *Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações*. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* vol. 42, n. 2, abr./jun., 2006

POZZO. Lorena. FILHO, George Coura. JUNIOR, João Alberto Osso. SQUAIR, Peterson Lima. O SUS na medicina nuclear do Brasil: avaliação e comparação dos dados fornecidos pelo Datasus e CNEN*. *Radiol. Bras.* Mai/Jun;47(3):141–148. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2013.1906>. Acesso em 09 de outubro de 2024.

SANTOS-OLIVEIRA, Ralph; CARNEIRO-LEÃO, Ana Maria dos Anjos. História da radiofarmácia e as implicações da Emenda Constitucional N. 49. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* vol. 44, n. 3, jul./set., 2008

Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN). Comunicado do IPEN-CNEN a respeito da disponibilidade de kits de radiofármacos liofilizados. São Paulo, 09 ago. 2019. Disponível em: <https://sbmn.org.br/comunicado-do-ipen-cnen-a-respeito-da-disponibilidade-de-kits-de-radiofarmacos-liofilizados/>. Acesso em: 30 de setembro de 2024.

STEN, Carlson. A Glance At The History Of Nuclear Medicine, *Acta Oncologica*. 34:8, 1095-1102, DOI: 10.3109/02841869509127236. ISSN: 0284-186X. Disponível em <https://doi.org/10.3109/02841869509127236>. Acesso em: 24 ago. 2024

APÊNDICE 1 – PRODUÇÃO DO ROTEIRO DE REGISTRO DE RADIOFÁRMACO

O modelo do Roteiro de Registro de Radiofármaco segue apresentado no Apêndice 1 demonstrando as etapas dos levantamentos dos documentos conforme solicitação das Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) como um guia instrutivo de modo a facilitar o entendimento.

Roteiro de Registro de Radiofármacos

Este documento apresenta a visão simplificada dos documentos necessários para o pedido de Registro de Radiofármacos com base nas Normas estabelecida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA conforme INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 80, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2020 - INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 81, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2020 – e RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIA - RDC Nº 738, DE 28 DE JULHO DE 2022.

ITENS NECESSÁRIOS – REGISTRO RADIOFARMACO	O que deve ser apresentado?	Observação
1 - Folha de Rosto	Folha de rosto padrão ANVISA	
2 - Índice dos documentos com numeração das respectivas páginas	Índice com todos os documentos abaixo relacionados pela paginação realizada manualmente ao final do processo	
3 - Código de barras GTIN para as apresentações, se aplicável	Justificar ausência até anuência da ANVISA	
4 - Cópias das perguntas e respostas recebidas via Central de Atendimento, e-mail, atas de reunião ou ofícios relacionados ao produto ou assunto peticionado e qualquer documentação complementar, se aplicável	Colocar aqui cópia de perguntas, se feitas ou justificativa de ausência	
5 - Documentação administrativa: de acordo anexo I da IN nº 80/2020	Seguir um relatório para cada Seção abaixo descrita	

Anexo I - Documentação Administrativa

Seção I - Relatório Administrativo		
1 - Formulários de petição de registro - FP.1 e FP.2, devidamente preenchidos;	Documento padrão da ANVISA, necessita nome do medicamento a ser registrado, além da lista de todos os excipientes	

2 - Comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária, ou comprovante de isenção, quando for o caso;	Comprovante de pagamento, apenas no momento de envio da documentação	
3 - Cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica, atualizado, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia;	Doc CRF	
4 - Informações adicionais sobre controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível, de acordo com a legislação vigente, quando aplicável;	Carta da fabricante e nossa dizendo que o produto não possui origem animal	
5 - Certificado de Boas Práticas de Fabricação - 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.	(Revogado pela Resolução – RDC nº 710, de 1º de julho de 2022) é se enquadra para radiofármacos e radionuclídeos importados	
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	Para radiofármacos e ou radionuclídeos importados não se enquadram o item 5	

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 - Informações sobre o IFA(s) como segue:		
1.1 - Nomenclatura: Denominação Comum Brasileira (DCB);	tabela com IFA, CAS número, conforme numeração DCB. Caso não tenha DCB há a necessidade de pedir inclusão antes de pedir registro	
1.2 - Estrutura: fórmula estrutural, incluindo estereoquímica relativa e absoluta, fórmula molecular, e massa molecular relativa;	Detalhamento completo dos dados do IFA (Insumo Farmacêutico Ativo)	
1.3 - Propriedades físico-químicas: forma física, relação estequiométrica entre a forma química de apresentação do IFA e seu componente farmacodinamicamente ativo, ponto de fusão, solubilidade, tamanho de partícula e pKa;	Detalhamento completo como segue do IFA	
1.4 - Nome do(s) fabricante(s) do(s) IFA(s) com o(s) respectivo(s) endereço(s) e documento do órgão oficial sanitário do país de origem comprovando autorização para a atividade de fabricar IFA;	Detalhamento completo do fabricante como segue do IFA	
1.5 - Descrição do processo de síntese: fluxograma do processo de síntese, incluindo fórmula molecular, estruturas químicas dos	Protocolo de Validação de processo produtivo do material	

materiais de partida, intermediários e respectivas nomenclaturas, solventes, catalisadores, reagentes e o IFA, contemplando a estereoquímica;		
1.6 - Elucidação da estrutura e outras características e impurezas: confirmação da estrutura com base na rota de síntese e em análise espectral, contemplando o espectro de infravermelho da molécula e outras análises necessárias à correta identificação e quantificação da(s) molécula(s), e informação sobre potencial isomerismo estrutural e geométrico, rotação óptica específica, índice de refração, quiralidade, potencial de formar polimorfos, discriminando as suas características e de outros polimorfos relacionados ao IFA, e informações sobre impurezas;	escrever e detalhar molécula e compostos presentes no frasco, seja por impureza, de ação com o excipiente, ou apenas proveniente do processo produtivo	
1.7 - Controle de qualidade: especificações, justificativa das especificações para IFA não farmacopeico, métodos analíticos utilizados e validação e laudo de análise de um lote emitido pelo fabricante do IFA;	Especificação do produto acabado. Procedimentos de controle de qualidade do produto acabado. Cópia da farmacopeia utilizada como referência. Protocolo de Validação das metodologias que não seguem a farmacopeia. Protocolo de Adequabilidade das metodologias que seguem a farmacopeia. Laudo de análise de um lote emitido pelo fabricante.	

1.8 - Estabilidade: um resumo sobre os tipos de estudos conduzidos e os resultados, conforme legislação específica vigente, incluindo os resultados de estudos de degradação forçada e condições de stress e respectivos procedimentos analíticos, bem como as conclusões sobre o prazo de validade ou data de reteste e material de embalagem.	protocolo do estudo de estabilidade	
2 - Informações sobre o desenvolvimento da formulação como segue:		
2.1 - Resumo sobre o desenvolvimento da formulação, levando em consideração a via de administração e utilização, assim como o sistema de embalagem;	um resumo sobre o desenvolvimento, as preocupações relacionadas à formulação, pensando nas vias de adm., bem como na escolha dos materiais de embalagem	
2.2 - Informações sobre a compatibilidade do IFA com os excipientes, características físico-químicas principais do IFA que possam influenciar na performance do produto terminado;	todo e qualquer resumo que diga fatos sobre a compatibilidade do IFA com os itens. Mesmo após envase	
2.3 - Documentos com os detalhes de fabricação, caracterização, e controles com referência bibliográfica para suportar os dados de segurança para excipientes usados pela primeira vez em um medicamento ou em uma nova via de administração;	Documento que comprove dados de segurança sobre o uso do medicamento, baseado na formulação e controle	
2.4 - Dados e discussão sobre a avaliação de eficácia do(s) sistema(s) conservante(s) utilizado(s) na formulação; e	documento que cite o conservante utilizado, sua escolha, impacto dele no produto acabado, além de dados sobre a sua avaliação da eficácia na estabilidade, se possível demonstrando robustez	

2.5 - Justificativa no caso de excesso de ativo.	detalhamento do que ocorre ao paciente em caso da utilização indevida do excesso de ativo pela clínica, através de detalhamento com a fórmula	
3 - Informações sobre as propriedades farmacológicas do produto como segue:		
3.1- Posologia: indicar a faixa de atividade por uso e especificar e se existe diferentes combinações de dose por indicação terapêutica / diagnóstica;	Posologia	
3.2- Meia-vida biológica;	Informação descrita do tempo necessário para que metade de uma substância seja removida do organismo por um processo químico ou físico. Descrever o processo de eliminação	
3.3- Biodistribuição;	Descrever o processo de biodistribuição	
3.4- Propriedades farmacodinâmicas, farmacocinéticas e toxicologia na forma aplicável ao radiofármaco, incluindo o radionuclídeo e a porção não radionuclídica.	propriedades citando o medicamento ligado e não ligado	
4 - Informações sobre o radiofármaco produto acabado, como segue:		
4.1- Denominação do produto;	mesma tabela item 1.1	
4.2- Forma farmacêutica e apresentação;	tabela apresentando a FF e quais apresentações serão comercializadas	
4.3- Vias de administração;	citar via de administração	
4.4- Composição qualitativa: deve ser indicada a origem do radionuclídeo, o tipo de	deve-se citar a recomendação de uso no caso dos kits	

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;	deve-se citar a recomendação de uso no caso dos kits	
4.6- Identificação: descrever o decaimento radioativo, a meia vida física e a energia da radiação;	Não se aplica a kits liofilizados	No caso de pedido de registro de radionuclídeos deve ser apresentado
4.7- Medida da radioatividade total: acompanhada da data e da hora em que a medida foi realizada;	Não se aplica a kits liofilizados	No caso de pedido de registro de radionuclídeos deve ser apresentado
4.8- Condições de armazenamento.	citar condições de armazenamento e regras específicas de transporte, caso ocorra	
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;	Não se aplica a kits liofilizados	No caso de pedido de registro de radionuclídeos deve ser apresentado
5.2- Pureza radioquímica, descrevendo todas as impurezas que influenciam na pureza radioquímica ou na Biodistribuição do produto;	Não se aplica a kits liofilizados	No caso de pedido de registro de radionuclídeos deve ser apresentado
5.3- Atividade específica e concentração radioativa;	Não se aplica a kits liofilizados	No caso de pedido de registro de radionuclídeos deve ser apresentado

5.4- Pureza química, apresentando o possível efeito da radiólise na pureza;	Não se aplica a kits liofilizados	No caso de pedido de registro de radionuclídeos deve ser apresentado
5.5- Pureza enantiomérica;	Não se aplica a kits liofilizados	No caso de pedido de registro de radionuclídeos deve ser apresentado
5.6- Identidade e atividade específica, quando aplicável.	Não se aplica a kits liofilizados	No caso de pedido de registro de radionuclídeos deve ser apresentado
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;	demonstrar fórmula com o produto marcado - imagem	
6.2- Composição quantitativa (concentração radioativa): especificar a quantidade química da substância ativa;	especificar a quantidade da parte química para cada necessidade de radionuclídeo	
6.3- Armazenamento, indicando as condições de armazenamento antes e após marcação;	citar armazenamento, citar forma de ajuste para marcação e cuidados 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;	citar se há a necessidade de pureza radionuclídica do material. Caso não, quais requisitos de pureza do radionuclídeo devem ter para serem utilizados no kit	
6.5- As especificações de qualidade do produto acabado devem incluir testes que comprovem o desempenho dos produtos após marcação.	Especificação do produto acabado marcado. O que a clínica deve fazer? Qual a referência do teste. Testes feitos que comprovem	

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.	descrição detalhada da estrutura necessária para marcação, recomendações de uso do eluato e preocupações relacionadas	
7 - Especificamente para Radionuclídeos, além dos demais itens o proponente deve apresentar:		
7.1- Fórmula estrutural;	Não se aplica a kits liofilizados	No caso de pedido de registro de radionuclídeos deve ser apresentado
7.2- Especificação da fonte (fissão ou não fissão);	Não se aplica a kits liofilizados	No caso de pedido de registro de radionuclídeos deve ser apresentado
7.3- Características de decaimento (meia-vida, tipo, energia e probabilidade de emissão para o mais frequente);	Não se aplica a kits liofilizados	No caso de pedido de registro de radionuclídeos deve ser apresentado
7.4- Informação sobre se o radionuclídeo é livre de carreador, adicionado a um carreador ou não adicionado a um carreador;	Não se aplica a kits liofilizados	No caso de pedido de registro de radionuclídeos deve ser apresentado
7.5- Composição qualitativa: para os geradores, devem ser indicados tanto os radionuclídeos originais, como seus produtos de decaimento;	Não se aplica a kits liofilizados	No caso de pedido de registro de radionuclídeos deve ser apresentado
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.	Não se aplica a kits liofilizados	No caso de pedido de registro de radionuclídeos deve ser apresentado

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;	tabela com IFA, CAS número, conforme numeração DCB. De todos os componentes além do produto acabado	
2 - Descrição da quantidade de cada substância, expressa no sistema métrico decimal ou unidade padrão;	descrição de quantidades de cada componente na fórmula	
3 - Funções que as substâncias desempenham na fórmula, descrevendo a influência da radioatividade sobre estas substâncias;	explicação de cada excipiente e a ação da radiação em cada um deles	
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. Para radiofármacos prontos para uso e precursores radiofarmacêuticos, a radioatividade total deve ser considerada para definição de tamanho de lote;	tamanho do lote máximo e mínimo que mantenha todas as características do produto acabado.	
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;	detalhamento de cada etapa do processo, com o máximo de detalhes possíveis.	
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;	Não se aplica a kits (estão todos liberados antes da aprovação)	

5.2- Validações das etapas críticas de processo, incluindo a validação da filtração esterilizante, quando aplicável;	validação de envase asséptico validação da filtração esterilizante e qualquer outra validação ou estudos que seja crítica para a processo produtivo.	
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;	Não se aplica a kits liofilizados	No caso de pedido de registro de radionuclídeos deve ser apresentado
6 - Metodologias dos controles em processo;		
7 - Código ou convenção utilizados pela empresa para identificação do lote de produção e do lote de comercialização, que permitam a sua rastreabilidade;	Procedimento de criação de lotes, para melhor identificação de como ocorre a criação da numeração e rastreabilidade	
8 - Controle de qualidade de todas as matérias-primas:		
8.1- Descrição pormenorizada das especificações e limites dos parâmetros de análise;	Matéria-prima: qualquer substância utilizada na produção de medicamentos. Especificação das matérias	

	primas e materiais de embalagem. Cópia da farmacopeia utilizada como referência. Laudo de análise de um lote de cada matéria prima analisada pelo fabricante.	
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.	Procedimentos de controle de qualidade das matérias primas e dos materiais de embalagem. Protocolo de Validação das metodologias que não seguem a farmacopeia. Protocolo de Adequabilidade das metodologias que seguem a farmacopeia.	
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, ou metodologia interna na ausência de monografia farmacopeica, acompanhados da respectiva referência bibliográfica, validação ou adequabilidade, conforme o caso, realizadas de acordo com a Resolução de	Metodologia descrita com detalhes sobre o processo do produto acabado.	

Diretoria Colegiada - RDC nº 166, de 24 de julho de 2017, e suas atualizações;		
9.2- Especificações acompanhadas de referência bibliográfica;	Apresentar referências bibliográficas detalhadas da produção sobre o produto acabado	
9.3- Gráfico do perfil de dissolução, quando aplicável;	demonstrar gráfico de dissolução, quando aplicável	
9.4- Excepcionalmente, nos casos em que 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;	Descrever se há liberação condicional e/ou dados de liberação paramétrica	
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.	testes de tamanho de partículas. Procedimentos e validações.	
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.	descrever quaisquer materiais e ou substâncias que podem influenciar na pureza do medicamento (produto acabado) e quais ações são feitas para manutenção da pureza	
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	descrição das possíveis impurezas ao paciente, e ou à realização da imagem	

medicamento com prováveis consequências para a obtenção da imagem;		
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.	se houver impurezas não descritas, métodos para elas	
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;	descrição detalhada do material de embalagem utilizado. Bem como análise de compatibilidade dele com o produto. Se possível através da demonstração com validação	
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.	Descrição da compatibilidade dos materiais a serem utilizados na clínica para o produto. Se há alguma recomendação de não uso, ou validação para demonstrar eficácia ok do material	
13 - Cópia do dossiê de produção e controle de qualidade de um lote industrial.	Melhor o envio da produção de três lotes, se possível. Demonstraremos conformidade e regularidade do processo	
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.	Não se aplica a kits liofilizados	No caso de pedido de registro de radionuclídeos deve ser apresentado
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;	Não se aplica a kits liofilizados	No caso de pedido de registro de radionuclídeos deve ser apresentado
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;	Não se aplica a kits liofilizados	No caso de pedido de registro de radionuclídeos deve ser apresentado
15.3- Condições de irradiação;	Não se aplica a kits liofilizados	No caso de pedido de registro de radionuclídeos deve ser apresentado
15.4- Efeito das variações nas reações nucleares;	Não se aplica a kits liofilizados	No caso de pedido de registro de radionuclídeos deve ser apresentado
15.5- Descrição e validação dos processos de separação;	Não se aplica a kits liofilizados	No caso de pedido de registro de radionuclídeos deve ser apresentado
15.6- Influência da geometria da câmara do alvo e seu material.	Não se aplica a kits liofilizados	No caso de pedido de registro de radionuclídeos deve ser apresentado
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 deve ser completamente demonstrada, usando os extremos de volume e radioatividade recomendada;	detalhamento da marcação a ser feito pela clínica. Validação da marcação do medicamento utilizando o procedimento de marcação citado.	

16.2- A especificação do material radioativo necessário à marcação deve ser estabelecida. A especificação deve incluir: conteúdo da radioatividade, volume, pureza e pH;	especificação do material radioativo a ser utilizado na marcação com os itens citados presentes.	
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);	justificar o passo-a-passo da marcação, identificando o que poderia ser diferente se não seguir o procedimento	
16.4- Descrição de exigências especiais de qualidade para o diluente, quando aplicável;	descrição da especificação do diluente, caso aplicável	
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.	especificação do produto marcado. Procedimentos de testes realizados pela clínica validação ou adequabilidade dos testes realizados	

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 de Diretoria Colegiada – RDC nº 318, de 6 de novembro de 2019, 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	Não se aplica a kits liofilizados	No caso de pedido de registro de radionuclídeos deve ser apresentado

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;	Protocolo do estudo de estabilidade, com dados da acelerada e longa duração com no mínimo 3 lotes cada e no mínimo 5 pontos de observação para o produto não marcado	
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	Protocolo do estudo de estabilidade, com duração de no mínimo 3 lotes cada e no mínimo 5 pontos de observação para o produto marcado	

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;	Realizar testes com técnicos de outros fabricantes (por exemplo do IPEN)	
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;	Não se aplica a kits liofilizados	No caso de pedido de registro de radionuclídeos deve ser apresentado
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;	O estudo de estabilidade deve ser baseado no uso em rotina da clínica	
1.7 - O estudo de estabilidade também deve ser realizado para os precursores radiofarmacêuticos, de forma a comprovar a qualidade da solução nas condições estabelecidas.	Não se aplica a kits liofilizados	No caso de pedido de registro de radionuclídeos deve ser apresentado

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 radiomarcção 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 radiação ionizante;		
2.4- Descrição completa dos componentes da fórmula.		
3- Para os precursores radiofarmacêuticos somente a bula do profissional da saúde é necessária.		