



Regulamentação de Radiofármacos: União Européia, Estados Unidos e Brasil

Ralph Santos OLIVEIRA *

*Comissão Nacional de Energia Nuclear, Divisão de Produção de Radiofármacos.
Av. Prof. Luiz Freire, 200, CDU, Recife, PE, Cep: 50.740-540, Brasil.*

RESUMO. Após uma breve introdução este artigo relata e a experiência da União Européia, dos Estados Unidos e do Brasil, na regulamentação de radiofármacos, elencando os principais atos normativos e identificando as principais ações tomadas até o presente momento.

SUMMARY. "Radiopharmaceutical Regulation: European Union, United States and Brazil". After a brief introduction, this article relate the experience of European Union, United States and Brazil in the radiopharmaceuticals regulation, pointing the laws and indentifying the actions that have been taken until the preset time.

INTRODUÇÃO

De acordo com Mather ¹ radiofarmácia é cientificamente reconhecida como a sub-especialidade essencial para a medicina nuclear. Sem os radiofármacos, procedimentos radiodiagnósticos ou radioterapêuticos não poderiam ser realizados. Os radiofármacos utilizados são em sua maioria, com algumas poucas diferenças, os mesmos usados em todo o mundo.

REGULAMENTAÇÃO

Devido ao crescimento da tecnologia PET (Positron Emission Tomography) e conseqüentemente do uso do FDG-18 e dos radiofármacos de maneira geral, uma regulamentação específica é requerida. Essa regulamentação deve estar apoiada no tripé segurança, eficácia e qualidade ².

Na Europa

Os atos legais que marcaram a regulamentação dos radiofármacos na Europa, de maior destaque foram: 1) *Council Directive 87/22/EEC de 22 de dezembro de 1986*: aproximação das medidas nacionais relativas a colocação no merca-

do de produtos farmacêuticos de alta teor tecnológico, particularmente os derivados de biotecnologia e 2) *Council Directive 89/343/ECC de 3 de maio de 1989*: extensão do escopo da Diretiva 65/65 ECC a da 75/319/ECC e adicionando providências quanto ao radiofármacos.

A diretiva 87/22/ECC foi estudada, proposta e publicada sem nenhum contato ou consulta à indústrias produtoras de radiofármacos. Tal diretiva, transferia os radiofármacos para o campo da biotecnologia e da alta tecnologia, tal medida provocou uma reação direta nos fabricantes, que culminou com a criação da ARPE (Association of Radiopharmaceuticals Producers) organização oficial, responsável por interlocutar entre os fabricantes e a ECC (European Communities), e que mais tarde se tornaria um correspondente oficial na Commission's DG III. Como resultado desta interlocução foi publicada a Diretiva 89/343, com aprovação da ARPE ³. De acordo com Bagheri *et al.* ⁴ na França, desde 1992, com a promulgação da Lei 92-1279 todos os radiofármacos são considerados medicamentos.

PALAVRAS CHAVE: Indústria de radiofármacos, Radiofármacos, Regulamentação,
KEY WORDS: Radiopharmaceuticals, Radiopharmaceutical industry, Regulation.

* E-mail: roliveira@ien.gov.br

Do Registro na Europa

De acordo com Fallais *et al.*³, várias normas da ECC que regulamentam os radiofármacos foram publicadas na forma de diretivas e decisões (*Directives and Decisions*). De forma resumida, foram publicadas até 1997, 33 diretivas (*Council Directives*), 1 decisão (*Council Decision*) e 1 regulamentação (*Council Regulation*). De forma a explicar estas normas publicadas, uma série de *guidelines* (orientações), foram publicadas: 11 Quality Guidelines, 10 Biotechnology Guidelines, 7 Pharmacotoxicology Guidelines, 10 Clinical Guidelines (General), 12 Clinical Guidelines (Therapeutic) e 3 Information on Medical Products. Salvo raras exceções, estas orientações devem ser tomadas quando do pedido de registro de medicamento pelo fabricante e desta forma garantir a qualidade, eficácia e segurança do produto.

Os principais documentos, leis, diretivas e regulamentos sobre radiofármacos na Europa, segundo Fallais *et al.*³ encontram-se listados abaixo:

Council Directives: 65/65 *First General Regulation* 26/01/1965; 75/319 *Second General Regulation* 20/05/1975; 75/318 *Analytical and Pharmacotoxicological clinical standards* 20/05/1975; 87/22 *High Tech – Biotech* 22/12/1986; 93/41 *High Tech – Biotech* 30/04/1992; 89/343 *Radiopharmaceuticals* 03/05/1989; 92/27 *Labelling* 30/04/1992.

Comission Directives: 90/18 *GLP* 13/01/1990; 91/356 *GMP* 17/07/1991

Council Regulations: 297/95 *Fees – EMEA* 15/02/1994

Guidelines: MAB (*murine*) junho de 1987; *Analytical Validation* julho de 1989; MAB (*human*) julho de 1993; *Radiopharmaceuticals* dezembro de 1990; *Based on monoclonal antibodies* maio de 1991.

Em termos de registro foi proposto a criação de procedimentos coordenados resumidos, os quais continham aplicações resumidas de uma lista restrita de produtos (radiofármacos) que já se encontravam disponíveis no mercado e com uso amplamente conhecido. Neste documento foram propostos 63 radiofármacos de uso ubi-quitário³.

De acordo com este procedimento, os fabricantes de radiofármacos notificariam individualmente seus Estados, da intenção de registro do produto, esta notificação deveria seguir com as características primárias do produto, devidamen-

te preenchida. No caso em tela, entende-se por características primárias do produto os seguintes itens: Marcação Radioativa e Química e Farmácia. Além disso, um resumo das aplicações assim como das características do produto deveriam ser anexadas. Neste contexto, informações referentes a farmacologia, toxicologia e evidências clínicas, usando para isso dados de estudos ou literatura idônea, eram imprescindíveis. Toda esta documentação deveria ser avaliada pela CPMP (*Committee for Proprietary Medicinal Products*) da União Européia, assim como pelas autoridades responsáveis pelo registro de produtos de cada Estado, tal proposta após longa discussão entre todos os setores (fabricantes, governo e especialistas) foi aceita e passou a vigorar em setembro de 1991, após publicação pela CPMP.

Fallais *et al.*³ alertam que algumas considerações requeridas para medicamentos não radiofarmacêuticos, como estudos epidemiológicos ou de farmacovigilância não são necessários, pois a distribuição, e o lote não tem a mesma característica e tamanho dos outros fármacos.

De acordo com Meyer *et al.*⁵, a preparação de monografias para a inclusão na farmacopéia é o primeiro passo no processo de regulamentação dos radiofármacos. De forma complementar, deve-se compilar dados dos radiofármacos mais utilizados. Estes servirão de fontes de informação para elaboração de sumários de produtos assim como auxiliarão no processo de registro deste medicamentos juntos aos órgão reguladores.

O crescente uso dos radiofármacos para PET na Europa, promoveu uma grande atenção, tanto no nível nacional de cada unidade federativa, quanto no nível europeu em termos de União Européia, pelos organismos reguladores, tanto que 1993, a European Pharmacopieal Commission decidiu iniciar a introdução de monografias (compêndios oficiais de análise) dos radiofármacos utilizados em PET, em suas publicações, fato novo pois até aquele momento somente radiofármacos tradicionais constavam. Dentre os radiofármacos para PET introduzidos na farmacopéia européia, destaca-se o 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose e [¹⁵O]-água⁵. Ainda de acordo com Meyer *et al.*⁵, de forma a maximizar os esforços empreendidos, foi criado um grupo de expertises em radiofármacos para PET, que ajudaram de sobremaneira na elaboração do arcabouço legal europeu, para radiofármacos utilizados em PET.

Nos Estados Unidos

O primeiro ato em prol dos radiofármacos nos Estados Unidos, foi a Emenda Constitucional de 1938 (Federal Food, Drug and Cosmetic Act of 1938). Neste, o governo americano assume a nova classe de fármacos, chamada de radiofármacos e dá suas primeiras providências, no intuito de regularizá-la, declarando que os radiofármacos devem ser tratados como qualquer outro tipo de medicamento, fármaco ou droga existente ⁶.

Nos Estados Unidos, a regulação dos radiofármacos está sob a responsabilidade de alguns órgãos reguladores, pois eles são considerados material radioativo e são usados como medicamento, prescritos para uso humano. Finn ² alerta, entretanto, que há uma necessidade pungente e crescente de uma regulamentação específica. A magnitude da importância dos radiofármacos pode ser demonstrada pela assinatura em 21 de novembro de 1997, pelo então presidente do Estados Unidos, Bill Clinton, na forma de lei, do “*Administration Modernization Act*” (*Food and Drug Administration Modernization Act, 1997*) ⁷ aplicado ao *Food and Drug Administration* (FDA). Esse, em sua estrutura ordena que o FDA desenvolva procedimentos e práticas de boas práticas de fabricação para radiofármacos utilizados em PET, assim como dá providências para uso da tecnologia PET e dos radiofármacos.

No Brasil

No Brasil, os primeiros passos foram dados em 1988, quando da publicação na Farmacopéia Brasileira, do fascículo introdutório sobre Radiofármacos. Entretanto, de 1988 até 2006 nenhum tipo de atualização foi feita. Em 2006, com a flexibilização do monopólio pela Emenda Constitucional 49 ⁸ e devido a iniciativa conjunta entre a CNEN (Comissão Nacional de Energia Nuclear) e a CPRFB (Comissão Permanente de Revisão da Farmacopéia Brasileira) foi criada, após reunião com diversos especialistas da área, a Subcomissão de Radiofarmácia, publicada na Portaria N° 471 de 12 de setembro de 2006, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, que contemplou em seu bojo, com os maiores especialistas do Brasil na área. Esta sub-comissão foi incumbida de realizar as primeiras monografias,

assim como atualizar a parte teórica da farmacopéia sobre radiofármacos. Ações posteriores continuaram a ser tomadas como o I workshop em Radiofarmácia realizado no âmbito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) que resultou na formação do grupo de expertises em radiofarmácia da Anvisa, formado com fins específicos de estudar e elaborar os primeiros atos regulatórios brasileiros sobre radiofármacos e indústrias de produção de radiofármacos, com grande ênfase na elaboração das boas práticas aplicadas a radiofarmácia. Entretanto até o momento, nada em termos legislativos, foi oficialmente formulado ou proposto. Os grupos continuam trabalhando de forma a contemplar de maneira mais correta possível todos os aspectos relacionados aos radiofármacos.

CONCLUSÃO

O Brasil, encontra-se em desvantagem significativa quando comparado a outros países produtores de radiofármacos, em especial a Europa e ao Estados Unidos, principalmente em termo legislativo-regulatório, entretanto os esforços despendidos até o momento refletem uma mudança no paradigma e no cenário nacional e corroboram a importância da radiofarmácia.

REFERÊNCIAS

1. Mather, S.J. (2001) *Eur. Jour. Nucl. Med.* **28**, N° 4.
2. Finn, RD. (1999) *Ann. Nuclear Med.* **13**: 379-82.
3. Fallais, C.J.; S. Sivewright & J.R. Ogle (1997) *Eur. J. Nucl. Med.* **24**: 77-9.
4. Bagheri, H., M. E. Galian, D. Bastie, A.L. Couffignal, J.A. Tafani, C. Fourcade, I. Morena, R. Guiraud & J.L. Montastruc (1996) *Therapie* **51**: 550-3.
5. Meyer, G.-J., S.L. Waters, H.H. Coenen, A. Luxen, B. Maziere & B. Langström (1995) *Eur. J. Nucl. Med.* **22**: 1420-32
6. Wolf, W & M. Tubis (1967) *J. Pharm. Sci.* **56**: 1-17.
7. U.S.A. Food and Drug Administration (1997) *Food And Drug Administration Modernization Act*. Public Law 105-115, 105th Congress. United States of America.
8. Brasil, Casa Civil (2006) *Ementa Constitucional N° 49*, publicada no DOU de 8 de fevereiro de 2006.