



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Olga Maria de Almeida Calado

ASPETOS REGULAMENTARES DO
MEDICAMENTO RADIOFARMACÊUTICO

Dissertação do upgrade ao Mestrado Integrado em Ciências
Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor João José
Sousa e apresentada à Faculdade de Farmácia da
Universidade de Coimbra.

Outubro de 2021



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Olga Maria de Almeida Calado

Aspetos Regulamentares do Medicamento Radiofarmacêutico

Dissertação do upgrade ao Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas orientada
pelo Professor Doutor João José Sousa e apresentada à Faculdade de
Farmácia da Universidade de Coimbra.

Outubro 2021

Eu, Olga Maria de Almeida Calado, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 1986022146, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia intitulada “Aspetos Regulamentares do Medicamento Radiofarmacêutico” apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos, legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 27 de outubro de 2021.



(Olga Maria de Almeida Calado)

Agradecimentos

Agradeço a todos aqueles que contribuíram de forma decisiva para a concretização deste desafio.

Ao Professor Doutor João José Sousa, agradeço o acompanhamento, a orientação e a disponibilidade sempre demonstradas na realização desta monografia.

Ao ICNAS - Produção Unipessoal, Lda. e seus representantes, agradeço a contribuição para o enriquecimento da minha formação e a possibilidade de certificar competências na área do medicamento radiofarmacêutico.

À minha amiga Teresa, agradeço o incentivo, o estímulo e o apoio neste percurso.

À Daniela, agradeço a cooperação, a partilha e a colaboração na equipa de revisão de artigos de acordo com o PRISMA.

Resumo

O enquadramento regulamentar do medicamento é exigente, com disposições específicas, que definem processos rigorosos e abrange todo o seu ciclo de vida. Os acontecimentos trágicos e o incessante progresso técnico e científico das últimas décadas, justificam o elevado nível de regulamentação que tem como objetivo a salvaguarda da saúde pública. Desta forma, a submissão de um pedido de Autorização de Introdução no Mercado de um medicamento, requer uma estrutura com formato específico e obrigatório, que é aplicável a todos os tipos de pedidos de autorizações e de medicamentos de uso humano. Embora, se considere que, os Medicamentos Radiofarmacêuticos sejam especiais, e que, esses requisitos específicos, permitem pedidos particulares, são aplicáveis as mesmas disposições legais, e requerem um dossiê completo. Deste modo, surgem várias dificuldades na sua aplicação.

Neste âmbito, o objetivo desta monografia é identificar e analisar os aspetos regulamentares publicados, para submissão de pedido de Autorização de Introdução no Mercado de Medicamentos Radiofarmacêuticos, por várias organizações e pela comunidade científica.

A metodologia utilizada para identificar e analisar os documentos e informação relevante consistiu numa revisão sistemática registada no Prospero, com o número de registo CRD42021241542. Foram utilizadas três estratégias de pesquisa, nomeadamente: (1) pesquisa realizada nas páginas *web* de várias organizações relacionadas com o medicamento; (2) pesquisa nas páginas *web* das autoridades competentes europeias, nos membros reguladores permanentes e membros reguladores do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (3) pesquisa de literatura publicada pela comunidade científica.

Um total de doze documentos (três documentos legais, seis diretrizes e três artigos científicos) identificados nas várias estratégias de pesquisa mostraram-se relevantes ao propósito da presente revisão.

O suporte documental para pedido de Autorização de Introdução no Mercado do Medicamento Radiofarmacêutico carece de documentos orientadores com detalhe e especificidade direcionados para esta classe de medicamentos. Pelo que, este trabalho pretende identificar e analisar os diferentes documentos de forma crítica, de modo a promover a discussão nesta área gerando estratégias futuras para dar resposta a dificuldades encontradas nesta área regulamentar.

Palavras-chave: Medicamento Radiofarmacêutico, Enquadramento Regulamentar, Autorização de Introdução no Mercado.

Abstract

The regulatory framework for medicinal products is demanding, with specific provisions defining rigorous processes and covering its entire life cycle. Tragic events and unceasing technical and scientific progress in recent decades justify the high level of regulation aimed at protecting public health. Thus, the submission of a marketing authorisation application for a medicine requires a structure with a specific and mandatory format, which is applicable to all types of authorisation applications and medicines for human use. Although Radiopharmaceuticals are considered to be special and these specific requirements allow for special requests, the same legal provisions apply and require a full dossier. Therefore, several difficulties arise in its application.

In this context, the aim of this monograph is to identify and analyse the regulatory aspects published by various organisations and the scientific community for the submission of Marketing Authorisation applications for Radiopharmaceuticals.

The methodology used to identify and analyse the relevant documents and information consisted of a systematic review registered in Prospero, with registration number CRD42021241542.

Three search strategies were used, as follows: (1) search conducted on the websites of various organisations related to the medicine; (2) search of the websites of the European competent authorities, the standing regulatory members and regulatory members of the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use and (3) search of literature published by the scientific community.

A total of twelve documents (three legal documents, six guidelines and three scientific articles) identified in the various search strategies proved relevant to the purpose of the present review.

The documental support for the application for a Marketing Authorisation for the Radiopharmaceuticals lacks guidance documents with detail and specificity aimed at this class of medicines. Therefore, this work intends to identify and to analyze the different documents critically, in order to promote discussion in this area and to develop future strategies to respond to the difficulties met in this regulatory area.

Keywords: Radiopharmaceutical, Regulatory Framework, Marketing Authorisation.

Lista de Tabelas

Tabela 1. Categorias de produtos no âmbito dos MR definidos de acordo com a última redação do Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto.	2
Tabela 2. Pesquisa nas páginas web de autoridades competentes	10
Tabela 3. Caracterização dos estudos incluídos na Revisão Sistemática	14
Tabela 4. Documentos identificados nas várias estratégias de pesquisa relevantes ao propósito da revisão sistemática	14
Tabela 5. Descrição dos documentos identificados na revisão sistemática	16

Lista de Figuras

Figura 1. Fluxograma seleção de estudos PRISMA	13
--	----

Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

CTD – Documento Técnico Comum (do inglês, *Common Technical Document*)

EANM – Associação Europeia de Medicina Nuclear (do inglês, *European Association of Nuclear Medicine*)

EC – Comissão Europeia (do inglês, *European Commission*)

eCTD – Documento Técnico Comum Eletrónico (do inglês, *electronic Common Technical Document*)

EMA – Agência Europeia do Medicamento (do inglês, *European Medicines Agency*)

FDA – Agência Federal Americana que regula os produtos de saúde e produtos alimentares (do inglês, *Food and Drug Administration*)

GMP – Boas Práticas de Fabrico (do inglês, *Good Manufacturing Practices*)

ICH – Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (do inglês, *International Council for Harmonisation*)

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP

MR – Medicamento Radiofarmacêutico (Radiofármaco)

Índice

Resumo	IV
Abstract	V
Lista de Tabelas.....	VI
Lista de Figuras.....	VI
Abreviaturas.....	VII
1. Introdução.....	I
1.1 Medicamentos Radiofarmacêuticos - Uma Classe de Medicamentos Especial	2
1.2 Enquadramento Regulamentar	5
2. Metodologia	6
2.1 Estratégia de pesquisa para identificação e recolha de informação	7
2.2 Critérios de Inclusão	7
2.3 Avaliação da qualidade dos artigos.....	8
2.4. Extração dos dados.....	8
3. Resultados	8
3.1 Resultados da pesquisa – Pesquisa realizada nas páginas <i>web</i> das várias organizações selecionadas previamente	8
3.2 Resultados da pesquisa – Pesquisa realizada nas páginas <i>web</i> das autoridades competentes europeias, membros reguladores permanentes e membros reguladores do ICH	9
3.3 Resultados da pesquisa – Pesquisa realizada nas bases de dados selecionadas	13
3.4 Resultados da pesquisa – Total de Resultados obtidos através das várias estratégias de pesquisa utilizadas.....	14
3.5 Resultados da pesquisa – Descrição dos documentos identificados na revisão sistemática.....	15
4. Discussão	24
5. Conclusão.....	26
Bibliografia	27

I. Introdução

O setor do medicamento é uma área de atividade com elevados padrões de regulamentação, por forma a garantir, a qualidade, a segurança e a eficácia durante todo o seu ciclo de vida. As grandes alterações à regulamentação nesta área decorrem de progressos científicos e tecnológicos das últimas décadas, e de eventos históricos trágicos [1,2]. Os critérios de avaliação dos medicamentos tornam-se mais exigentes, existindo atualmente, disposições específicas (documentos legais, diretrizes e documentos orientadores) que definem processos rigorosos pelos quais devem ser investigados, desenvolvidos, avaliados e produzidos.

A Comunidade Económica Europeia adotou em 1965 a Diretiva 65/65/EEC que constituiu a base da Legislação Europeia do Medicamento definindo e salvaguardando, entre outros aspetos, a estrutura básica para avaliação e concessão da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) de novos medicamentos e os procedimentos a seguir para a sua obtenção.[3] No entanto, esta diretiva era muito abrangente, não havendo distinção entre as várias classes de medicamentos. Posteriormente, a Diretiva de Extensão 89/343/CEE do Conselho, de 3 de maio de 1989 [4], veio ampliar o âmbito de aplicação das Diretivas 65/65/CEE e 75/319/CEE, prevendo disposições complementares para os Medicamentos Radiofarmacêuticos (MR), vulgarmente designados por radiofármacos e definindo, pela primeira vez, as suas categorias. [4,5]

Com a entrada em vigor desta diretiva, os MR que até então estavam dispensados de autorização para a sua utilização, necessitavam agora de um registo oficial. Desde logo, foram evidentes várias dificuldades na aplicação das disposições legais aos MR, não só por parte dos requerentes, mas também por parte das autoridades competentes.[5] As especificidades dos MR (tempo de semi-vida física curto, produção em pequena escala, conceito de eficácia de um agente de diagnóstico) dificultaram o entendimento e aplicação dos requisitos legais implementados, a comunicação e o entendimento entre as entidades envolvidas. A transposição na prática da legislação dos MR revelou-se difícil.

Em 1991, Portugal iniciava uma nova era no sector farmacêutico, nomeadamente no domínio da introdução no mercado, controlo de qualidade e fabrico de medicamentos de uso humano, com a promulgação do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de fevereiro, denominado Estatuto do Medicamento (atualmente revogado).[6] Além da atualização das normas aplicáveis ao sector, este Decreto-Lei transpôs várias diretivas comunitárias para o direito interno e descreveu, pela primeira vez, regras respeitantes aos MR.

Em 2006 foi promulgado o Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto, novamente denominado Estatuto do Medicamento (atualmente em vigor com a décima terceira alteração de 19 de

maio de 2021), que transpôs para a legislação nacional várias diretivas comunitárias, tais como a Diretiva 2001/83/CE, de 6 de novembro de 2001, a Diretiva 2003/63/CE, de 25 de junho e a Diretiva 2004/27/CE, de 31 de março de 2004.[7] O Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto, estabelece o regime jurídico a que obedece a AIM e suas alterações, o fabrico, a importação, a exportação, a comercialização, a rotulagem e informação, a publicidade, a farmacovigilância e a utilização dos medicamentos para uso humano e respetiva inspeção, incluindo, designadamente, os MR. No âmbito dos MR descrevem-se os produtos que, para efeitos de pedido de AIM, requerem um dossiê completo estando sujeitos às disposições do presente Decreto-Lei (Tabela I).[7]

Tabela I. Categorias de produtos no âmbito dos MR definidos de acordo com a última redação do Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto.

Medicamento radiofarmacêutico	Qualquer medicamento que, quando pronto para ser utilizado, contenha um ou vários radionuclídeos ou isótopos radioativos destinados a diagnóstico ou a utilização terapêutica.
Gerador	Qualquer sistema que contenha um radionuclídeo genitor determinado a partir do qual se produz um radionuclídeo de filiação, obtido por eluição ou por outro método e utilização num radiofármaco.
Estojo ou kit	Qualquer preparado destinado a ser reconstituído ou combinado com radionuclídeos no medicamento radiofarmacêutico final, nomeadamente antes da sua administração.
Precursor	Qualquer outro radionuclídeo usado para a marcação radioativa de uma outra substância antes da sua administração.

1.1 Medicamentos Radiofarmacêuticos - Uma Classe de Medicamentos Especial

Os MR são medicamentos com características especiais.[7] Em geral, um MR é composto por dois componentes: o radionuclídeo que emite radiação ionizante aquando do seu decaimento, e um ligando (não radioativo) que funciona como veículo e transporta o radionuclídeo até ao órgão ou tecido alvo. [7] De acordo com a literatura, dependendo do tipo de radionuclídeo, o MR pode ser usado em contexto de diagnóstico ou terapêutico. [8] Há um conjunto de características adicionais que distinguem os MR dos medicamentos “convencionais”. Na prática, estas particularidades originam um conjunto de desafios inerentes ao seu processo de desenvolvimento, produção, registo e comercialização [8-10], das quais se descrevem a seguir alguns exemplos.

Radiação

A emissão de radiação pelo radionuclídeo é a ação pretendida num MR, quer em contexto de diagnóstico quer em contexto terapêutico. No entanto, a exposição à radiação representa um risco ao longo de todas as etapas do processo de desenvolvimento e produção de um MR (produção, preparação, manipulação, utilização, transporte, eliminação).[5,11] Neste sentido, é necessário garantir a proteção da saúde de todas as pessoas sujeitas à exposição da radiação durante todo o ciclo de vida do medicamento. Neste contexto, a Diretiva 2013/59/Euratom, do Conselho, de 5 de dezembro de 2013, transposta para o direito interno pelo Decreto-Lei n.º 108/2018 de 3 de dezembro, fixa as normas de segurança de base relativas à proteção contra os perigos resultantes da exposição a radiações ionizantes.[8,10-12]

Tempo de semi-vida física

Em consequência do decaimento radioativo, a radioatividade do radionuclídeo decresce com o tempo. O tempo de semi-vida física de um radionuclídeo pode variar entre segundos a vários dias.[8,11,13] Quando o tempo de semi-vida física do radionuclídeo é mais curto, entre minutos a horas, o tempo entre o fabrico do MR e a administração ao doente é também ele curto, condicionando não só o processo de produção e controlo do MR, mas também a sua utilização clínica, no sentido em que a sua administração ao doente deve realizar-se num curto espaço de tempo após a sua produção.[5,8] A utilização de radionuclídeos com um tempo de semi-vida física mais longo, pressupõe um decaimento radioativo mais lento e emissão de radiação ionizante durante um período de tempo maior. Nestes casos, apesar do processo de produção e controlo do MR não representar uma corrida contra o tempo, é necessário garantir a segurança de todas as pessoas envolvidas (equipas de produção, profissionais de saúde, doente e familiares), evitando uma exposição prolongada que possa colocar em causa a sua segurança.[5,8,9,11]

O tempo de semi-vida física do radionuclídeo, seja ele curto ou longo, é uma propriedade determinante no processo de preparação ou produção de um MR. Em geral, são produzidos em pequena escala, com uma produção diária de pequenas quantidades (inferior a 100 mL) para um número reduzido de doentes. Frequentemente, a(s) unidade(s) produzida(s) num dado período de tempo é disponibilizada num frasco multi-dose, e pode ser administrado a um ou mais doentes, dependendo da radioatividade remanescente aquando da administração.[8,11]

O prazo de validade de um MR é bastante distinto do prazo de validade de um “medicamento convencional”. Mesmo nos casos em que o radionuclídeo apresenta um tempo de semi-vida

física mais longo, o prazo de validade do MR é de algumas horas, no máximo. Além de condicionar a realização dos estudos de estabilidade, esta característica condiciona a escala de produção, que mesmo a nível industrial deve ser reduzida, e leva a que seja necessária uma proximidade geográfica entre os locais de preparação ou produção e as unidades clínicas ou hospitalares.[8,11]

Produção e preparação

Como referido anteriormente, o tempo de semi-vida física do radionuclídeo é determinante para a escala de produção de um MR. Geralmente, os MR são produzidos em pequena escala e, frequentemente, em locais/meios não industriais, como por exemplo em meio hospitalar. [8-11] Dependendo do local, a preparação em pequena escala ou produção industrial do MR são abrangidas por disposições legais diferentes. [7,14,15]

Num contexto industrial, a produção de um MR deve cumprir os requisitos estabelecidos pelas Boas Práticas de Fabrico de medicamentos para uso humano, garantindo a qualidade do produto final. [16] Adicionalmente, a entidade responsável pela produção deve deter um registo AIM do MR ou, em determinadas situações, uma autorização de fabrico pela autoridade competente.[5, 8-10]

Quando o MR é preparado em contexto hospitalar, em pequena escala, de acordo com uma prescrição médica (fórmula magistral) de acordo com a monografia de farmacopeia (fórmula oficial) e destinados a serem administrados aos doentes, estão abrangidos pelas diretrizes das Boas Práticas em Radiofarmácia (cGRPP, *current Good Radiopharmacy Practice*) estabelecidos pelo Comité de Radiofarmácia da Associação Europeia de Medicina Nuclear (EANM).[9,10,14]

Formulação

A maioria dos MR é administrada por via intravenosa, devendo, por isso, ser uma solução estéril e apirogénica. [17] A preparação do MR na forma injetável pode tornar-se desafiante, dado que é necessário garantir a estabilidade do produto durante o seu (curto) tempo de semi-vida física, e o cumprimento das medidas de proteção radiológica.[5,8]

No caso dos radionuclídeos com uma semi-vida física curta, a comercialização de MR em kits é preferencial. Os componentes não radioativos do kit são mantidos em ambientes estéreis e apirogénicos para que, aquando da adição do radionuclídeo (mantidos em condições

semelhantes), o produto final não tenha de passar por um processo de re-esterilização novamente, e possa ser utilizado na clínica.[5,8,9,17]

Dosagem

Geralmente, os MR são administrados apenas uma vez em quantidades sub-farmacológicas.[8] Em contexto de diagnóstico, o MR não possui uma ação farmacológica, sendo a obtenção de imagem de um órgão ou tecido alvo o principal objetivo. Por outro lado, num contexto terapêutico, o efeito da radiação no órgão ou tecido alvo é a ação desejada. Em qualquer um destes contextos a dosagem de um MR não se compara à dosagem de um “medicamento convencional”[8], e as quantidades de substâncias ativas contidas em cada lote (unidade(s) produzida(s) num dado período de tempo) de um MR, geralmente variam de microgramas a nanogramas.[11]

A especificidade dos MR é reconhecida na secção III do Decreto-Lei n.º 176/2006 pois estabelece as disposições específicas aplicáveis aos MR, geradores, kits e precursores e, classifica-os como especiais, apresentando requisitos para “pedidos particulares” na Parte III do Anexo I.

1.2 Enquadramento Regulamentar

A legislação nacional e europeia não é suficientemente esclarecedora ou diferenciadora em relação aos MR, e a aplicação a estes medicamentos das disposições legais aplicáveis a qualquer outro medicamento para uso humano é complexa devido às várias especificidades dos MR, anteriormente identificadas. A clarificação e tipificação destas especificidades não é suficientemente descrita na legislação atual e, conseqüentemente, pode haver diferenças nos requisitos solicitados pelas diferentes autoridades competentes.[9,10]

Atualmente, o registo de um MR está abrangido pelas disposições legais aplicáveis a qualquer outro medicamento para uso humano, estando sujeito ao mesmo processo de registo e tipos de procedimentos de submissão (procedimento nacional, reconhecimento mútuo ou descentralizado e centralizado).[18-20] Apesar das disposições específicas que têm vindo a ser implementadas para o MR, o seu processo de desenvolvimento e registo continua a ser um processo complexo e ambíguo que, na maioria das vezes, produz um conjunto de interrogações cuja resolução está fortemente dependente do entendimento entre as entidades envolvidas no processo. Alguns autores consideram mesmo que pouco mudou nos últimos anos.[5,9,10]

Em 1990, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) publicou as primeiras orientações relativas ao processo de AIM de um MR, “*Note for guidance on radiopharmaceuticals 3AQ20*”. [21] Estas orientações foram, entretanto, revistas, resultando na “*Guideline on Radiopharmaceuticals*”, publicada em 2008 e em vigor. [22] Atualmente, existe uma diretriz “*Guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals*” (em discussão) que fornece orientações relativas aos dados não clínicos necessários no âmbito do desenvolvimento e investigação do MR. [23] Além de complementar as diretrizes disponíveis, esta diretriz contempla os diferentes usos pretendidos de um MR (diagnóstico ou terapêutico) e descreve especificamente várias condições de estudo de acordo com o tipo de MR/produto. [5,9,10,23]

A legislação nacional e europeia, aplicável à submissão do pedido de AIM do medicamento em formato *Common Technical Document (CTD)* carece da especificidade que caracteriza os MR e as suas categorias. Atendendo à necessidade regulamentar de submissão do pedido de AIM através do *electronic Common Technical Document (eCTD)* verificam-se dificuldades no seu preenchimento por lacunas regulamentares.

É fundamental nesta situação em que existem lacunas regulamentares, a discussão pela comunidade científica através de publicações, fóruns de discussão, entre outros, o que justifica a necessidade desta revisão sistemática proposta para esta dissertação, tendo como objetivos:

- Identificar e analisar de forma crítica os aspetos regulamentares publicados para submissão de pedido de AIM de MR por várias organizações e;
- Identificar e analisar a literatura publicada pela comunidade científica que aborde e identifique a regulamentação e os aspetos regulamentares associados à submissão de pedido de AIM de MR.

2. Metodologia

A metodologia utilizada para identificar, extrair e analisar os documentos e informação relevantes aos objetivos propostos nesta dissertação consistiu numa revisão sistemática, registada no Prospero (Número de Registo: CRD42021241542). Esta revisão seguiu as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), com recurso à estratégia PICOS (*Population or Problem; Intervention or Exposure; Comparison; Outcome; Study type*).

2.1 Estratégia de pesquisa para identificação e recolha de informação

Com o objetivo de identificar e analisar de forma crítica a base legal e regulamentar publicada para submissão de pedido de AIM de MR foi realizada, no período entre março a junho de 2021, uma pesquisa (1) nas páginas web de várias organizações selecionadas previamente considerando a sua natureza e relevância para o tema, (2) nas páginas web das Autoridades competentes europeias, nos *Standing Regulatory Members* do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (ICH) e nos *Regulatory Members* do ICH (Tabela 2). Foram utilizadas duas abordagens de pesquisa em cada fonte utilizada, começando-se por pesquisar utilizando a seguinte equação: ("Radiopharmaceutical" AND "Marketing authorisation") e posteriormente realizando uma pesquisa mais manual, navegando nos vários separadores das páginas web de forma a identificar todos os documentos relevantes tendo em conta o objetivo da presente revisão sistemática. Adicionalmente, de forma a identificar e analisar literatura publicada pela comunidade científica que aborde e identifique a regulamentação e os requisitos regulamentares associados à submissão de pedido de AIM de MR foi realizada, no dia 19 de março de 2021, uma pesquisa nas bases de dados MEDLINE Pubmed, Scopus, Web of Science e NICE, utilizando a seguinte equação de pesquisa: (radiopharmaceuticals OR "imaging biomarkers" OR tracers OR radiotracers OR PET OR "ready-for-use radiopharmaceutical" OR "non-radioactive components" OR "cold kit for radiopharmaceutical preparations" OR "chemical precursors" OR "generator" OR "radionuclide precursor" OR "solution for radiolabelling") AND ("pharmaceutical and chemical" OR development OR manufacture OR "quality control" OR stability OR non-clinical OR preclinical OR clinical) AND regulatory AND (perspective OR aspects OR issues OR approval OR submission) AND ("New Drug Application" OR "Common Technical Document" OR "marketing authorization").

2.2 Critérios de Inclusão

Foram considerados elegíveis para a presente revisão os estudos que preenchessem os seguintes critérios de inclusão: (i) estudos publicados em português, inglês ou espanhol, (ii) artigos/documentos que mencionem os requisitos para a construção do CTD e/ou que identifiquem ou citem documentos que apresentam estes requisitos; (iii) revisões, artigos primários, documentos legais, diretrizes regulamentares e linhas orientadoras.

Por outro lado, foram excluídos (i) estudos que não apresentassem como objetivo de estudo/discussão os MR, (ii) estudos que não apresentassem como objetivo de discussão os requisitos regulamentares para a construção do CTD, (iii) relatórios de caso, resumos de

posters, comentários e cartas aos editores e (iv) artigos publicados noutros idiomas que não o português, o inglês e o espanhol.

2.3 Avaliação da qualidade dos artigos

Sendo que os documentos (legais e regulamentares) e os requisitos regulamentares identificados nos vários artigos foram avaliados mais detalhadamente numa análise posterior, optou-se por não excluir nenhum artigo com base na avaliação da qualidade. Com esta estratégia esperava-se identificar todos os documentos que documentassem ou identificassem os requisitos regulamentares para a construção do CTD associada aos MR, não correndo o risco de excluir algum documento relevante ao objetivo da revisão devido ao facto do artigo apresentar uma qualidade inferior ao estabelecido como aceitável.

2.4. Extração dos dados

Os resultados (documentos legais, diretrizes e artigos científicos) relevantes ao propósito da presente revisão foram compilados na Tabela 4 que identifica a natureza do documento assim como o título do documento e descritos em maior detalhe na Tabela 5. Esta, contém informação relacionada com natureza do documento, a(s) estratégia(s) de pesquisa com a qual(ais) foi possível a sua identificação, o(s) local(ais) onde é possível consultar o documento, o ano de publicação, país/região para o qual o documento foi desenvolvido/ no qual se encontra em vigor e breve descrição do documento.

3. Resultados

Nesta secção são, inicialmente, apresentados e descritos todos os documentos relevantes ao propósito da revisão sistemática identificados através das várias estratégias de pesquisa utilizadas, e posteriormente documentados os requisitos regulamentares, legais e orientadores indicados em cada um dos documentos.

3.1 Resultados da pesquisa – Pesquisa realizada nas páginas web das várias organizações selecionadas previamente

Através da pesquisa nas páginas web de várias organizações: ICH, *Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme* (PIC/S), EMA, *Food and Drug Administration* (FDA), Organização Mundial de Saúde (WHO), *International Society for Pharmaceutical Engineering* (ISPE), *International Pharmaceutical Excipients Council* (IPEC), *European Federation of Pharmaceutical Industries and*

Associations (EFPIA), Associação Europeia de Medicina Nuclear (EANM), Parenteral Drug Association (PDA), European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) e International Atomic Energy Agency (IAEA). Foram identificados dois documentos relevantes ao objetivo da presente revisão sistemática: "Guideline on radiopharmaceuticals" [22] and "Guidance PET Drug Applications - Content and Format for NDAs and ANDAs"[24].

3.2 Resultados da pesquisa – Pesquisa realizada nas páginas web das autoridades competentes europeias, membros reguladores permanentes e membros reguladores do ICH

Através da pesquisa realizada nas páginas web das autoridades competentes europeias foram identificados dois documentos relevantes ao propósito da presente revisão sistemática, um na página web da *State Agency of Medicines* (Estónia) [25] e outro na página web do INFARMED, IP (Portugal).[7] Adicionalmente, quatro documentos relevantes ao objetivo da revisão foram identificados nas páginas web dos *standing regulatory members* do ICH, dois no *Health Canada* (Canadá) [26,27] e dois no *Swissmedic* (Suíça) [28,29]. Em contrapartida nenhum documento relevante ao propósito da revisão foi identificado nas páginas web dos *regulatory members* do ICH.

Os documentos identificados através desta pesquisa foram: “*Types of and formal requirements for applications for marketing authorisations regarding medicinal products, the list of supplementary documentation, the requirements for supplementary documentation, the amount of the fee payable for professional assessment of applications by application type, and the procedure for the calculation and payment of the fee*” [25]; Decreto-Lei n.º176/2006, Estatuto do Medicamento [7]; “*Guidance document. Authorisation Radiopharmaceutical H MV4*” [28]; “*Guidance document. Formal requirements*” [29]; “*Radiopharmaceuticals, Kits, and Generators: Submission Information for Schedule C Drugs*” [26]; “*Regulatory roadmap for radiopharmaceutical (Schedule C) drugs in Canada*” .[27]

Tabela 2. Pesquisa nas páginas web de autoridades competentes.

País	Autoridade Competente	Documentos relevantes para o objetivo da revisão
Autoridades competentes europeias		
Áustria	<i>Austrian Agency for Health and Food Safety (AGES)</i>	Não foram identificados documentos relevantes ao propósito da presente revisão sistemática
Bélgica	<i>Federal Agency for medicines and Health Products (famhp)</i>	Não foram identificados documentos relevantes ao propósito da presente revisão sistemática
Bulgária	<i>Bulgarian Drug Agency</i>	Não foram identificados documentos relevantes ao propósito da presente revisão sistemática
Croácia	<i>Agency for medicinal products and medical devices of Croatia</i>	Não foram identificados documentos relevantes ao propósito da presente revisão sistemática
Chipre	<i>Ministry of Health - Pharmaceutical Services</i>	Não foram identificados documentos relevantes ao propósito da presente revisão sistemática
República Checa	<i>State Institute for Drug Control</i>	Não foram identificados documentos relevantes ao propósito da presente revisão sistemática
Dinamarca	<i>Danish Medicines Agency</i>	Não foram identificados documentos relevantes ao propósito da presente revisão sistemática
Estónia	<i>State Agency of Medicines</i>	“Types of and formal requirements for applications for marketing authorisations regarding medicinal products, the list of supplementary documentation, the requirements for supplementary documentation, the amount of the fee payable for professional assessment of applications by application type, and the procedure for the calculation and payment of the fee” [25]
Finlândia	<i>Finnish Medicines Agency</i>	Não foram identificados documentos relevantes ao propósito da presente revisão sistemática
França	<i>National Agency for the Safety of Medicine and Health Products</i>	Não apresenta o site no idioma inglês, espanhol ou português
Alemanha	<i>Federal Institute for Drugs and Medical Devices</i>	Não foram identificados documentos relevantes ao propósito da presente revisão sistemática
Grécia	<i>National Organization for medicines</i>	Não foram identificados documentos relevantes ao propósito da presente revisão sistemática
Hungria	<i>National Institute of Pharmacy and Nutrition</i>	Não foram identificados documentos relevantes ao propósito da presente revisão sistemática
Islândia	<i>Icelandic Medicines Agency</i>	Não foram identificados documentos relevantes ao propósito da presente revisão sistemática
Irlanda	<i>Health Products Regulatory Authority (HPRA)</i>	Não foram identificados documentos relevantes ao propósito da presente revisão sistemática

Itália	<i>Italian Medicines Agency</i>	Não foram identificados documentos relevantes ao propósito da presente revisão sistemática
Letónia	<i>State Agency of Medicines</i>	Não foram identificados documentos relevantes ao propósito da presente revisão sistemática
Liechtenstein	<i>Office of Health / Department of Pharmaceuticals</i>	Não foram identificados documentos relevantes ao propósito da presente revisão sistemática
Lituânia	<i>State Medicines Control Agency</i>	Não foram identificados documentos relevantes ao propósito da presente revisão sistemática
Luxemburgo	<i>Ministry of Health</i>	Não foram identificados documentos relevantes ao propósito da presente revisão sistemática
Malta	<i>Medicines Authority</i>	Não foram identificados documentos relevantes ao propósito da presente revisão sistemática
Países Baixos	<i>Medicines Evaluation Board</i>	Não foram identificados documentos relevantes ao propósito da presente revisão sistemática
Países Baixos	<i>Healthcare Inspectorate</i>	Não foram identificados documentos relevantes ao propósito da presente revisão sistemática
Noruega	<i>Norwegian Medicines Agency</i>	Não foram identificados documentos relevantes ao propósito da presente revisão sistemática
Polónia	<i>Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products</i>	Não foram identificados documentos relevantes ao propósito da presente revisão sistemática
Polónia	<i>Chief Pharmaceutical Inspectorate</i>	Não foram identificados documentos relevantes ao propósito da presente revisão sistemática
Portugal	INFARMED, I.P.	“Decreto-Lei n.º 176/2006”, Estatuto do Medicamento [7]
Roménia	<i>National Authority of Medicines and Medical Devices</i>	Não foram identificados documentos relevantes ao propósito da presente revisão sistemática
Eslováquia	<i>State Institute for Drug Control</i>	Não foram identificados documentos relevantes ao propósito da presente revisão sistemática
Eslovénia	<i>Agency for Medicinal Products and Medical Devices of the Republic of Slovenia</i>	Não foram identificados documentos relevantes ao propósito da presente revisão sistemática
Espanha	<i>Spanish Agency for medicines and Health Products</i>	Não foram identificados documentos relevantes ao propósito da presente revisão sistemática
Suécia	<i>Medical Products Agency</i>	Não foram identificados documentos relevantes ao propósito da presente revisão sistemática
Standing Regulatory Members do ICH		
Suíça	Swissmedic	“Guidance document. Authorisation Radiopharmaceutical HMV4” [28] “Guidance document. Formal requirements” [29]

Canadá	<i>Health Canada</i>	“Radiopharmaceuticals, Kits, and Generators: Submission Information for Schedule C Drugs” [26] “Regulatory roadmap for radiopharmaceutical (Schedule C) drugs in Canada” [27]
<i>Regulatory Members do ICH</i>		
Brasil	<i>ANVISA</i>	Não foram identificados documentos relevantes ao propósito da presente revisão sistemática
Singapura	<i>HSA</i>	Não foram identificados documentos relevantes ao propósito da presente revisão sistemática
República da Coreia	<i>MFDS</i>	Não foram identificados documentos relevantes ao propósito da presente revisão sistemática
China	<i>NMPA</i>	Não foram identificados documentos relevantes ao propósito da presente revisão sistemática
Turquia	<i>TITCK</i>	Não foram identificados documentos relevantes ao propósito da presente revisão sistemática
República da China	<i>TFDA</i>	Não apresenta o site no idioma inglês, espanhol ou português

3.3 Resultados da pesquisa – Pesquisa realizada nas bases de dados selecionadas

Através da estratégia de pesquisa utilizada foram identificados um total de 80 artigos (15 no MEDLINE Pubmed, 17 no Scopus, nove no Web of Science e 39 in NICE), sendo 15 destes artigos duplicados. Após a primeira análise, análise de título e abstract, sete artigos mostraram-se potencialmente relevantes para integrar a revisão sistemática, sendo assim, selecionados para a análise de artigo completo. Após uma leitura detalhada, um total de três artigos cumpriram os critérios de elegibilidade sendo incluídos na revisão sistemática (Figura 1). Destes três artigos, dois apresentaram uma orientação para o desenvolvimento do CTD e um identificou documentos legais e regulamentares que abordam e identificam os requisitos associados ao suporte documental da submissão de pedidos de AIM de MR (Tabela 3).

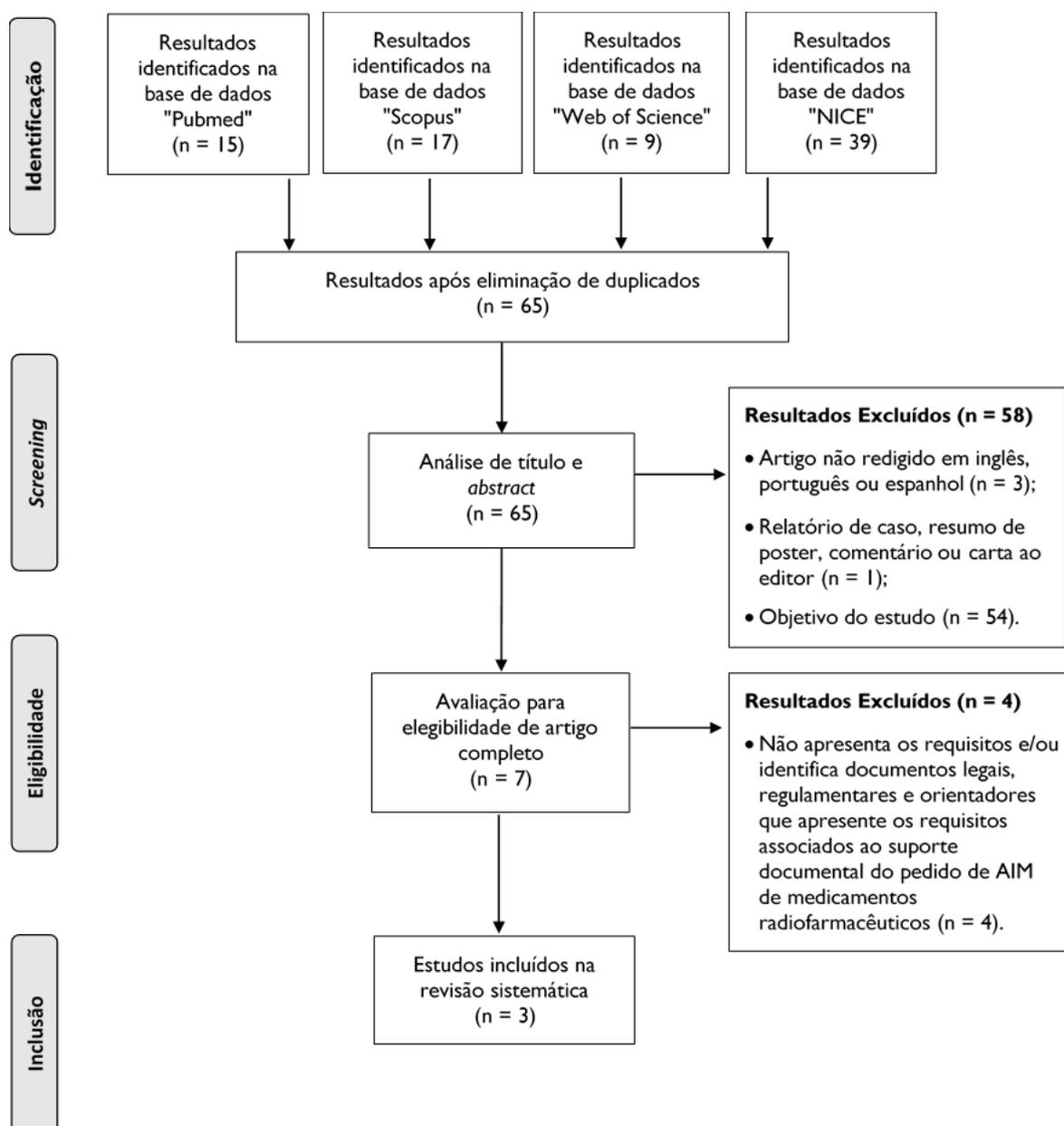


Figura 1. Fluxograma seleção de estudos PRISMA

Tabela 3. Caracterização dos estudos incluídos na Revisão Sistemática.

Autores (ano)	Região	Resultados relevantes ao propósito da revisão identificados
Carlucci G. et al. (2021) [30]	Estados Unidos	Apresenta o formato da documentação relativa à qualidade (CTD – Módulo 3) de forma a facilitar a submissão de um ANDA para o ⁶⁸ Ga-PSMA-11
Sunderland JJ. (2020) [31]	Estados Unidos	Apresenta de uma forma geral o conteúdo e o formato de um pedido 505(b)(2) completo para aprovação do ⁶⁸ GaDOTATOC
Decristoforo. et al. (2009) [9]	Europa e Estados Unidos	Identifica uma série de documentos relevantes ao propósito da presente revisão como: <ul style="list-style-type: none"> - Diretiva 2001/83/EC [32] - “Guideline on radiopharmaceuticals” [22] - Guidance PET Drug Applications - Content and Format for NDAs and ANDAs [24]

CTD, Documento Técnico Comum; PET, Tomografia por emissão de positrões; NDA, *New Drug Application*; ANDA, *Abbreviated New Drug Application*.

3.4 Resultados da pesquisa – Total de Resultados obtidos através das várias estratégias de pesquisa utilizadas

Um total de doze documentos (três documentos legais [7,25,32], seis diretrizes [22,24,26-29] e três artigos científicos [9,30,31]) identificados nas várias estratégias de pesquisa mostraram-se relevantes ao propósito da presente revisão sistemática (Tabela 4).

Tabela 4. Documentos identificados nas várias estratégias de pesquisa relevantes ao propósito da revisão sistemática.

Documentos legais	Diretiva 2001/83/EC; [32]
	Decreto-Lei n.º 176/2006, Estatuto do Medicamento; [7]
	<i>Types of and formal requirements for applications for marketing authorisations regarding medicinal products, the list of supplementary documentation, the requirements for supplementary documentation, the amount of the fee payable for professional assessment of applications by application type, and the procedure for the calculation and payment of the fee; [25]</i>
Diretrizes	<i>Guideline on radiopharmaceuticals; [22]</i>
	<i>Guidance PET Drug Applications - Content and Format for NDAs and ANDAs; [24]</i>
	<i>Guidance document. Authorisation Radiopharmaceutical HMV4; [28]</i>
	<i>Guidance document. Formal requirements; [29]</i>

	<i>Regulatory roadmap for radiopharmaceutical (Schedule C) drugs in Canada; [26]</i>
	<i>Radiopharmaceuticals, Kits, and Generators: Submission Information for Schedule C Drugs. [27]</i>
Artigos publicados pela comunidade científica	(68) <i>Ga-PSMA-11 NDA Approval: A Novel and Successful Academic Partnership; [30]</i>
	<i>The Academic NDA: Justification, Process, and Lessons Learned. [31]</i>
	<i>Towards a harmonized radiopharmaceutical regulatory framework in Europe? [9]</i>

PET, Tomografia por emissão de positrões; NDA, *New Drug Application*; ANDA, *Abbreviated New Drug Application*; PSMA, *Prostate-specific membrane antigen*; EC, Comissão Europeia; CEE, Comunidade Económica Europeia; HMV4, Medicamentos humanos TPO4

3.5 Resultados da pesquisa – Descrição dos documentos identificados na revisão sistemática

Os doze documentos incluídos na revisão sistemática [7,9,22,24-32] encontram-se descritos na Tabela 5, apresentando a sua natureza, a(s) estratégia(s) de pesquisa com a qual(ais) foi possível a sua identificação, o(s) local(ais) onde é possível consultar o documento, o ano de publicação, país/região para o qual o documento foi desenvolvido/ no qual se encontra em vigor e descrição do documento.

Tabela 5. Descrição dos documentos identificados na revisão sistemática.

Documento	Natureza	Estratégia(s) de pesquisa utilizada(s) para a sua identificação	Local(ais) onde é possível consultar	Ano de publicação	País/região	Descrição do documento
<i>Guideline on radiopharmaceuticals</i> [22]	G	I, 3	Página Web da EMA	2009	EU	Documento orientador que descreve as informações adicionais específicas que devem ser submetidas em relação ao Módulo 3 (qualidade) do CTD: substância ativa e produto acabado, em contexto de um pedido de AIM ou de pedido de alteração aos termos da AIM de MR. Apresenta informação relativamente às secções: <i>General Information (3.2.S.1); Manufacture (3.2.S.2); Characterisation (3.2.S.3); Control of Drug Substance (3.2.S.4); Reference Standards or Materials (3.2.S.5); Container Closure System (3.2.S.6); Stability (3.2.S.7); Description and Composition of the Drug Product (3.2.P.1); Pharmaceutical Development (3.2.P.2); Manufacture (3.2.P.3); Control of Excipients (3.2.P.4); Control of Drug Product (3.2.P.5); Reference Standards or Materials (3.2.P.6); Container Closure System (3.2.P.7); Stability (3.2.P.8)</i> . Abrange as quatro categorias de MR: <i>Ready-for-use radiopharmaceuticals, Radionuclide generators, Radionuclide precursors</i> e componentes não radioativos (kits e precursores químicos), apresentando noções e requisitos específicos para cada uma destas categorias.
<i>Guidance PET Drug Applications - Content and Format for NDAs and ANDAs</i> [24]	G	I, 3	Página do FDA	2011	EUA	Documento orientador que pretende auxiliar na preparação de NDAs ou ANDAs para <i>fluideoxyglucose F18 injection, ammonia N13 injection, e sodium fluoride F18 injection</i> .

Auxilia o promotor/requerente na decisão de submeter um NDA ou um ANDA, com recurso à exposição das condições em que este pode/deve submeter um ANDA ou um NDA e à apresentação de uma série de PETs já aprovados assim como as suas características, que podem constituir um *reference listed drug* em contexto de um ANDA.

Auxilia na preparação de NDAs e ANDAs de MR, apresentando a informação que estes pedidos devem conter assim como alguns templates que o promotor pode utilizar para desenvolver o seu pedido.

O regulamento estabelece os tipos e requisitos formais dos pedidos de AIM, documentação requerida e taxas associadas aos pedidos.

Relativamente aos MR, o documento indica a informação específica que deve conter a secção 3.2.P.2.3 (*Manufacturing Process Development*) do CTD relativamente a um gerador de radionuclídeo.

<i>Types of and formal requirements for applications for marketing authorisations regarding medicinal products, the list of supplementary documentation, the requirements for supplementary documentation, the amount of the fee payable for professional assessment of applications by application type, and the procedure for the calculation and payment of the fee [25]</i>	DL	2	Página Web do State Agency of Medicines (AC da E)	2014	E	O regulamento estabelece os tipos e requisitos formais dos pedidos de AIM, documentação requerida e taxas associadas aos pedidos.
Directiva 2001/83/EC [32]	DL	1,3	EUR-lex Access to European Union law	2001	EU	A presente diretiva estabelece o código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano produzidos industrialmente e destinados a serem introduzidos no mercado dos Estados-Membros.

Página web da
EMA

No título III este documento descreve os vários procedimentos de pedido de AIM, incluindo conteúdo e descrição do processo.

Relativamente aos MR, o documento realça uma série de requisitos específicos que devem constar nos pedidos de AIM, nomeadamente:

Módulo 3 do CTD:

- Control of Drug Substance (3.2.S.4) em relação aos MR em geral;
- Pharmaceutical Development (3.2.P.2) em relação aos MR em geral;
- Stability (3.2.S.7 e 3.2.P.8) dos geradores de radionuclídeos, dos kits de radionuclídeos e dos produtos radiomarcados.

Decreto-Lei n.º
176/2006, Estatuto do
Medicamento [7]

2

Página web do
INFARMED,
I.P.

2006

P

O documento dispõe o Regime jurídico dos medicamentos de uso humano, a que obedece a AIM e suas alterações, o fabrico, a importação e exportação, a comercialização, a rotulagem e informação, a publicidade, a farmacovigilância, a utilização e inspeção, transpondo a Diretiva 2001/83/EC para o direito interno de Portugal.

No capítulo II este documento descreve os vários procedimentos de pedido de AIM, incluindo conteúdo e descrição do processo.

Relativamente aos MR, o documento apresenta uma série de requisitos específicos que devem constar nos pedidos de AIM.

Módulo 3 do CTD:

- Informação específica que deve conter na secção 3.2.P.2.3 (*Manufacturing Process Development*) do CTD relativamente a um gerador de radionuclídeo. [Secção III, Artigo 128.º]

- Informação específica que deve constar nas secções 3.2.S.1 (*General Information*), 3.2.P.1 (*Description and Composition of the Drug Product*) e 3.2.P.2.3 (*Manufacturing Process Development*) relativamente aos componentes não radioativos. [Anexo I, PARTE III, ponto 2]
- Informação específica que deve constar na secção 3.2.S.4.1 e 3.2.P.5.1 (*Specification*) em relação aos MR no geral e aos componentes não radioativos. [Anexo I, PARTE III, ponto 2]
- Informação que deve constar na secção 3.2.P.1 (*Description and Composition of the Drug Product*) relativos aos componentes não radioativos e dos radionuclídeos. [Anexo I, PARTE III, ponto 2]
- Informação específica que deve constar nas secções 3.2.S.7 e 3.2.P.8 (*Stability*). [Anexo I, PARTE III, ponto 2]

Módulo 4 do CTD:

- Descreve a necessidade de se documentar a exposição de órgãos e/ou tecidos às radiações (estudos de dosimetria). [Anexo I, PARTE III, ponto 2]

Módulo 5 do CTD:

- Indica que os resultados dos EC devem ser fornecidos, quando aplicável, excepto se as sínteses clínicas justificarem a omissão. [Anexo I, PARTE III, ponto 2]

Authorisation
 Radiopharmaceutical
 HMV4 [28]

G 2 S

Página web da
 Swissmedic
 (AR da S)

Versão I
 publicada
 em 2019

O documento apresenta uma série de requisitos orientadores em contexto de um pedido de AIM de MR emitido à Swissmedic.

Expõe vários requisitos adicionais específicos aos MR a ter em conta em várias secções dos Módulos 2 [secção 8.3 do

documento], 3 [secção 8.4 do documento], 4 [secção 8.5 do documento] e 5 [secção 8.6 do documento] do CTD.

Adicionalmente, identifica vários requisitos e informações específicas associadas às várias categorias de MR, apresentando exemplos, principais dificuldades associadas a cada produto, comentários e requisitos associados:

- *Ready-to-use radiopharmaceuticals* [secção 9.1.1, Special aspects of certain product groups, Ready-to-use radiopharmaceuticals];
- *Labelling kits* [secção 9.1.2, Special aspects of certain product groups, Labelling kits];
- Geradores [secção 9.1.3, Special aspects of certain product groups, Generators];
- Preparações PET [secção 9.1.4, Special aspects of certain product groups, PET preparations];
- *Carrier-containing preparations* [secção 9.1.5, Special aspects of certain product groups, Carrier-containing preparations];
- Precursores [secção 9.1.6, Special aspects of certain product groups, Precursors].

Guidance document. G 2
Formal requirements
HMV4 [29]

Página web da Versão I S
Swissmedic publicada
(AR da S) em 2019

O presente documento identifica uma série de requisitos associados ao pedido de AIM, apresentando para várias secções do CTD o conteúdo e informação que deve conter.

Quanto aos MR, apresenta a informação específica complementar que a carta de apresentação (secção I.0.1, Modulo I) deve conter. Adicionalmente, documenta a necessidade da submissão de autorizações, como por exemplo, cópia da autorização original ou do pedido do Federal Office of Public Health para manusear substâncias radioativas [Secção 3.22.1, Special medicinal product types and the corresponding submission, Radiopharmaceuticals].

Identifica, posteriormente, a Guideline “Guidance document Authorisation radiopharmaceutical HMV4” como documento suporte para preparação de pedidos de AIM de MR. [Secção 3.22.1, Special medicinal product types and the corresponding submission, Radiopharmaceuticals].

Radiopharmaceuticals, Kits, and Generators: Submission Information for Schedule C Drugs [27] G 2 C

Página web da Health Canada (AR do C) 2019

O presente documento tem o intuito de estabelecer os requisitos associados aos Clinical Trial Application (CTA), new drug submissions (NDS) e Abbreviated New Drug Submission (ANDS) de modo a permitir que os promotores satisfaçam todos os requisitos e regulamentos que regulam os medicamentos no Canadá, nomeadamente os *Schedule C drugs* (MR, kit e geradores).

Relativamente ao NDS, o documento apresenta vários requisitos de qualidade, associados a várias categorias de MR: Gamma-emitting radiopharmaceuticals; Positron-emitting radiopharmaceuticals; Geradores; Kits. Abordam e apresentam requisitos e informações específicas relativamente às seguintes secções do Módulo 3 do CTD:

- *General Information* (3.2.S.1);
- *Manufacture* (3.2.S.2);
- *Pharmaceutical Development* (3.2.P.2);
- *Manufacture* (3.2.P.3);
- *Stability* (3.2.P.8).

Adicionalmente, documenta vários requisitos e informações associadas às módulos 4 (não clínico) e 5 (clínico) do CTD dos MR.

Em relação ao Módulo 4 do CTD aborda as seguintes secções:

- *Pharmacology* (4.2.1);
- *Pharmacokinetics* (4.2.2);

- *Toxicology* (4.2.3).

Em relação ao Módulo 5 do CTD aborda as seguintes secções:

- *Pharmacokinetics* (5.3.3);
- *Reports of Human Pharmacodynamic (PD) Studies* (5.3.4);
- *Reports of Efficacy and Safety Studies* (5.3.5).

O documento identifica várias guidelines e documentos orientadores a utilizar na submissão de CTA, NDS, entre outros,

Em relação ao NDS associados aos MR, o presente documento identifica guidelines gerais e a guideline específica aos MR, mencionada na linha anterior.

O presente artigo descreve os antecedentes e a via regulamentar associada aos NDAs de *PET imaging of prostate-specific membrane antigen (PSMA)*. [PART I] Adicionalmente, identifica informações chave associadas à química, fabrico e controlos para o 68Ga-PSMA-11 com o intuito de facilitar a submissão de ANDAs [PART II]. Apresentam informação relativamente às seguintes secções do Módulo 3 do CTD:

- *General Information* (3.2.S.1);
- *Manufacture* (3.2.S.2);
- *Characterization* (3.2.S.3);
- *Control of Drug Substance* (3.2.S.4);
- *Reference Standards or Materials* (3.2.S.5);
- *Container Closure System* (3.2.S.6);
- *Stability* (3.2.S.7);
- *Description and Composition of the Drug Product* (3.2.P.1);

<i>Regulatory roadmap for radiopharmaceutical (Schedule C) drugs in Canada</i> [26]	G	2	Página web da Health Canada (AR do C)	UNK	C
<i>(68) Ga-PSMA-11 NDA Approval: A Novel and Successful Academic Partnership</i> [30]	AC	3	Pubmed Scopus	2021	EUA

- *Pharmaceutical Development (3.2.P.2)*;
- *Manufacture (3.2.P.3)*.

The Academic NDA: Justification, Process, and Lessons Learned [31] AC 3 EUA 2020 Pubmed

O presente artigo apresenta os antecedentes do ⁶⁸Ga-DOTATOC, incluindo uma descrição dos EC, do processo de NDA e uma visão geral do conteúdo estruturado do CTD. Os autores prevêem que com esta partilha livre e sustentada de informação, o processo de NDA associada a produtos similares se torne menos assustador e mais eficiente.

Towards a harmonized radiopharmaceutical regulatory framework in Europe? [9] AC 3 EU 2009 Researchgate Europe PMC Pubmed Scopus

O presente artigo enumera uma série de documentos relevantes para os MR. Após uma análise detalhada verificou-se que três dos documentos mencionados são relevantes ao contexto da revisão sistemática uma vez que documentam o suporte documental do pedido de AIM:

- *Diretiva 2001/83/EC*;
 - *Guideline on radiopharmaceuticals*
 - *Guidance PET Drug Applications - Content and Format for NDAs and ANDAs*
- The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*

Natureza: G, Guideline; DL, Documento Legal; AC, Artigo Científico.

Estratégia(s) de pesquisa utilizada(s) para a sua identificação: 1, Pesquisa realizada nas páginas web das várias organizações selecionadas previamente; 2, Pesquisa realizada nas páginas web das autoridades competentes europeias, membros reguladores permanentes e membros reguladores do ICH; 3, Pesquisa realizada nas bases de dados selecionadas.

Local(ais) onde é possível consultar: EMA, Agência Europeia do Medicamento; AC, Autoridade Competente; C, Canadá; E, Estónia; S, Suíça. País/ região: E, Estónia; EU, Europa; EUA, Estados Unidos da América; C, Canadá; P, Portugal; S, Suíça

4. Discussão

Os MR são considerados medicamentos, tendo assim, que cumprir com as mesmas exigências legais e regulamentares em relação aos restantes, incluindo a necessidade de submissão de um pedido de AIM em formato CTD.[10] Apesar desta obrigatoriedade, as características especiais inerentes a esta classe de medicamentos não são consideradas nem tidas em conta na maioria das disposições legais e regulamentares publicadas introduzindo assim, alguns constrangimentos e desafios no momento de preparação do pedido de AIM. A perceção desta lacuna regulamentar em ambiente prático foi o desafio para realização da presente revisão sistemática, que tem como objetivo major identificar documentos (legais, regulamentares e orientadores) que apresentem e descrevam os requisitos regulamentares associados ao suporte documental (preenchimento do CTD) do pedido de AIM de MR.

Através da estratégia de pesquisa utilizada foi possível identificar doze documentos que estabelecem alguns requisitos associados ao suporte documental do pedido de autorização de comercialização de MR. [7,9,22,24-32] Dos doze documentos identificados, apenas cinco são documentos utilizados na EU: (1) Documentos legais: documento legal comunitário, Diretiva 2001/83/EC, transposto para o direito interno dos vários estados-membros através de vários documentos legais e dois documentos legais que estabelecem o regime jurídico dos medicamentos de uso humano em Portugal e na Estónia respetivamente; (2) Documentos orientadores: *Guideline on radiopharmaceuticals* e *Towards a harmonized radiopharmaceutical regulatory framework in Europe?*.

Os restantes sete documentos [24,26-31] são documentos desenvolvidos e utilizados em países exteriores à UE, nomeadamente, Canadá, Suíça e EUA, que apesar de documentarem alguns requisitos relacionados com o suporte documental do pedido de autorização de comercialização (o CTD), a sua análise e utilização na EU exige o cruzamento entre os diferentes contextos legais e regulamentares.

A maioria dos documentos identificados apresenta os requisitos legais e regulamentares associados ao conteúdo do CTD dos medicamentos em geral, apresentando pequenos apontamentos da informação extra e complementar que deve estar presente num pedido de AIM de um MR (estes pequenos apontamentos encontram-se descritos na coluna “Descrição do documento” da Tabela 5). No contexto europeu, apenas foi possível identificar um documento, a *Guideline on radiopharmaceuticals*, que descreve especificamente os requisitos associados aos MR, apresentando de forma mais detalhada e ilustrativa as características complementares que devem contar no Módulo 3 (qualidade) do CTD para os MR em geral e para as suas várias categorias. Alternativamente, nos países exteriores à EU identificaram-se

cinco documentos legais/regulamentares [24,26-29] que abordam o suporte documental especificamente para os MR e as suas várias classes. Esta situação leva a que no momento de preparação de um pedido de AIM se tenha de recorrer a documentos desenvolvidos em países exteriores à EU de forma a obter mais informação em relação aos requisitos relevantes a colocar em cada secção do CTD, exigindo um esforço superior devido ao cruzamento dos contextos legais e regulamentares e aumentando a possibilidade de apresentar pedidos com informação incompleta ou incorreta.

Apesar da existência destes documentos específicos aos MR nestes países, existem ainda algumas lacunas de informação associadas a algumas secções do CTD e de algumas categorias dos MR.

A falta de suporte regulamentar faz com que aquando da submissão de um MR haja a necessidade de colocar no mesmo patamar todos os envolvidos no processo (autoridades competentes e titulares do pedido de AIM), com recurso a reuniões prévias e de um acompanhamento superior durante o desenvolvimento do pedido, de forma a perceber de forma mútua o que a autoridade competente espera receber em relação ao medicamento.

A identificação, nesta revisão, de vários artigos científicos [9,30,31] que apresentam uma partilha sustentada de informação associada ao processo de pedido de AIM de MR, enfatiza a dificuldade do processo de pedido de aprovação para esta classe de medicamentos sentida pelos autores e a necessidade que estes têm em partilhar a sua experiência para que este processo se torne mais eficiente.

Os resultados desta revisão realçam a lacuna de informação regulamentar associada ao suporte documental do pedido de AIM (preenchimento do CTD) de MR e suas categorias, na EU, identificando apenas cinco documentos e dos quais apenas um foi desenvolvido especificamente para os MR e os restantes quatro foram desenvolvidos para os medicamentos em geral apresentando pequenos apontamentos em relação aos MR. Adicionalmente, enfatizam a necessidade de se desenvolver documentos orientadores que documentem os requisitos complementares específicos às várias secções do CTD de MR de forma a apoiar os titulares do pedido de AIM no momento do preenchimento do documento.

Este trabalho de revisão apresenta alguns pontos fortes e algumas limitações. Como pontos fortes: (1) Completa e meticulosa estratégia de pesquisa utilizada. A utilização de várias estratégias e locais de pesquisa aumenta a probabilidade de identificar todos os documentos legais, regulamentares e orientadores publicados que apresentam a informação pretendida e limita a possibilidade de deixar documentos de fora da discussão; (2) Identificação dos documentos não só em contexto europeu mas também em países exteriores permitindo verificar como estes países documentam esta informação, se de forma completa ou também

com lacunas e também identificar vários documentos que possam ser úteis na preparação de pedidos de AIM mesmo na EU.

Uma limitação do trabalho consiste na limitação da inclusão dos documentos tendo em conta o seu idioma, incluindo apenas documentos publicados em Português, Inglês e Espanhol, podendo ter levado à exclusão de documentos relevantes à questão levantada devido ao seu idioma.

Este trabalho tem como objetivo realçar a lacuna regulamentar existente em relação ao suporte documental dos pedidos de AIM de MR e suas categorias, e ser um elemento inicial para promover a discussão em relação a esta questão. Assim, e de forma a que estes dados cheguem a um maior número de pessoas interessadas, será publicado um artigo científico.

5. Conclusão

A preparação de um pedido de AIM de um MR na EU torna-se um desafio na medida em que as características especiais associadas a esta classe de medicamentos não são consideradas na maioria dos documentos regulamentares publicados. Torna-se urgente a discussão relativamente a esta questão de forma a promover a partilha de preocupações, experiências e dificuldades sentidas durante o desenvolvimento do suporte documental do pedido de AIM e consequentemente gerar estratégias para preencher esta lacuna, como a elaboração de documentos orientadores direcionados para esta classe de medicamentos, sessões de discussão e partilha de experiências.

Bibliografia

1. SWANN JP. - **The 1941 sulfathiazole disaster and the birth of good manufacturing practices.** PDA J Pharm Sci Technol. May-Jun;53(3) (1999)148-53.
2. KIM J, SCIALLI R. – **Thalidomide: The Tragedy of Birth Defects and the Effective Treatment of Disease.** *Toxicological Sciences*, 122, Issue 1, (2011) 1–6.
3. Conselho da União Europeia. Jornal Oficial das Comunidades Europeias – **Directiva 65/65/CEE** do Conselho, de 26 de Janeiro de 1965, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas, respeitantes às especialidades farmacêuticas. 1965.
4. Conselho da União Europeia. Jornal Oficial das Comunidades Europeias – **Directiva 89/343/CEE** do Conselho de 3 de Maio de 1989 que amplia o âmbito de aplicação das Directivas 65/65/CEE e 75/319/CEE e prevê disposições complementares para os medicamentos radiofarmacêuticos. 1989.
5. SALVADORI PA. – **Radiopharmaceuticals, Drug Development and Pharmaceutical Regulations in Europe.** *Current Radiopharmaceuticals* (2008); 1:7-11.
6. INFARMED – Gabinete Jurídico e Contencioso – Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, Estatuto do Medicamento. Legislação Farmacêutica Compilada. 1991.
7. INFARMED – Gabinete Jurídico e Contencioso – **Decreto-Lei n.º 176/2006**, de 30 de Agosto, Estatuto do Medicamento. Legislação Farmacêutica Compilada. 2006.
8. THEOBALD T. – **Sampson’s Textbook of Radiopharmacy**, 4th edn. London 2011. ISBN 978 0 85369 789 3.
9. DECRISTOFORO C., PENUELAS I. – **Towards a harmonized radiopharmaceutical regulatory framework in Europe?** *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*; 53 (4) (2005) 394-401.
10. DECRISTOFORO C. – **Emerging Radionuclides in a Regulatory Framework for Medicinal Products – How Do They Fit?** *Frontiers in Medicine* (2021) 8.
11. HUNG JC. – **Regulation of the compounding of positron emission tomography drugs.** *Am J Health-Syst Pharm*; 58 (2) (2001)134-139.
12. Conselho da União Europeia. Jornal Oficial da União Europeia – Diretiva 2013/59/Euratom do Conselho, de 5 de dezembro de 2013, que fixa as **normas de segurança de base relativas à proteção contra os perigos resultantes da exposição a radiações**

ionizantes, e que revoga as Diretivas 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom e 2003/122/Euratom. 2013.

13. Council of Europe, European Pharmacopoeia Commission, European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare. **European Pharmacopoeia. 5.7 Table of physical characteristics of radionuclides**, 10th ed. Strasbourg: Deutscher Apotheker Verlag (2020).

14. GILLINGS N., HJELSTUEN O., BALLINGER J., BEHE M., DECRISTOFORO C., ELSINGA P., et al. – **Guideline on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals**. EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry (2021) 6.

15. INFARMED – Gabinete Jurídico e Contencioso – **Deliberação n.º 1491/2004**, de 7 de Dezembro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2004.

16. European Commission (EC) Eudralex – Volume 4 – Good Manufacturing Practice (GMP) **Annex 3 Manufacture of Radiopharmaceuticals** Brussels. (2008) [Acedido a 4 de outubro de 2021]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-4/2008_09_annex3_en.pdf.

17. European Commission (EC) Eudralex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) **Annex I Manufacture of Sterile Medicinal Products** (corrected version) (2008) (rev.) [Acedido a 4 de outubro de 2021]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-4/2008_11_25_gmp_an1_en.pdf.

18. European Commission (EC) - **Notice to Applicants / Volume 2A Procedures for marketing authorisation / Chapter I Marketing Authorisation**. (2015). [Acedido a 6 de outubro de 2021]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-2/vol2a_chap1_rev6_201612.pdf.

19. European Commission (EC) - **Notice to Applicants / Volume 2B Presentation and format of the dossier Common Technical Document (CTD)**. [Acedido a 6 de outubro de 2021]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf (2006).

20. European Medicines Agency (EMA) - **ICH guideline M4 (R4) on common technical document (CTD) for the registration of pharmaceuticals for human use-organisation of CTD**. www.ema.europa.eu/contact (2021).

21. European Medicines Agency (EMA) - **Note for guidance on radiopharmaceuticals 3AQ20**. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/radiopharmaceuticals_en.pdf (1990).
22. European Medicines Agency (EMA). Committee for Human Medicinal Products (CHMP) - **Guideline on Radiopharmaceuticals**. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-radiopharmaceuticals-revision-1_en.pdf (2008).
23. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) - **Guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals (draft)** https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-non-clinical-requirements-radiopharmaceuticals-first-version_en.pdf (2018).
24. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration, and Center for Drug Evaluation and Research - **Guidance PET Drug Applications- Content and Format for NDAs and ANDAs**. (2011). [Acedido a 6 de outubro de 2021]. Disponível na Internet:http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/de_fault.htm.
25. Minister of Social Affairs - **Types of and formal requirements for applications for marketing authorisations regarding medicinal products, the list of supplementary documentation, the requirements for supplementary documentation, the amount of the fee payable for professional assessment**. [Acedido a 6 de outubro de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.riigiteataja.ee/en/eli/526112014003/consolide>.
26. Health Canada - **Regulatory roadmap for radiopharmaceutical (Schedule C) drugs in Canada**. [Acedido a 6 de outubro de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/biologics-radiopharmaceuticals-genetic-therapies/regulatory-roadmap-schedule-c.html>.
27. Health Canada - **Radiopharmaceuticals, kits, and generators: Submission information for Schedule C drugs**. 2019. [Acedido a 6 de outubro de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/biologics-radiopharmaceuticals-genetic-therapies/applications-submissions/guidance-documents/drug/radiopharmaceuticals-schedule-c.html>.
28. Swissmedic - Guidance document. **Authorisation radiopharmaceutical HMV4**. (2021) (Version 2.0).
29. Swissmedic - **Formal requirements**. (2021) (Version 2.0).

30. CARLUCCI G., IPPISCH R., SLAVIK R., MISHOE A., BLECHA J., ZHU S. - **68 Ga-PSMA-11 NDA Approval: A Novel and Successful Academic Partnership.** Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine, 62.2 (2021), 149–55. <https://doi.org/10.2967/JNUMED.120.260455>.
31. SUNDERLAND JJ. - **The Academic NDA: Justification, Process, and Lessons Learned.** Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine 61(4) (2020). 480–87. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32034112/>.
32. Conselho da União Europeia. Jornal Oficial da União Europeia - **Directiva 2001/83/CE** do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. 2001.