

VOTO Nº 118/2024/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.924164/2020-27
Expediente nº 0756704/24-3

Analisa o pedido da RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda (RFC), para importação, em caráter excepcional, do ^{177}Lu , que é um insumo radiofarmacêutico usado na produção do ^{177}Lu -PSMA pela RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda, relacionado às Lis nº 24/1846983-4; 24/1878192-7; 24/1748072-9; 24/1688658-6 e 24/1840616-6.

Requerente: RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda (RFC).

Posição: Favorável

Interessado: RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda
Relatora: Frederico Augusto de Abreu Fernandes

1. Relatório

Trata-se de importação, em caráter excepcional, da RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda (RFC), localizada na rua Maestro Cardim nº 769, bairro Bela Vista, São Paulo/SP, CEP 01323-900, inscrita no CNPJ sob nº 19.315.658/0001-10, do produto ^{177}Lu , que é um insumo radiofarmacêutico usado na produção do ^{177}Lu -PSMA pela própria empresa importadora, referentes às Licenças de importação nº 24/1846983-4; 24/1878192-7; 24/1748072-9; 24/1688658-6 e 24/1840616-6.

A excepcionalidade se faz necessária porque a empresa não possui registro do produto junto à Anvisa.

O cloreto de lutécio (^{177}Lu), objeto do pedido de excepcionalidade para a importação sem o registro sanitário trata-se de um precursor radiofarmacêutico que não se destina à utilização direta nos pacientes, apenas para a marcação radioativa de moléculas transportadoras desenvolvidas especificamente para a marcação radioativa com cloreto de lutécio (^{177}Lu). Foi concedida excepcionalidade à empresa RPH RADIOFARMACIA CENTRALIZADA LTDA para manipulação do cloreto de lutécio (^{177}Lu) no processo 25351.939148/2019-03

Também foi concedida excepcionalidade para importação do produto ^{177}Lu -PSMA para uma Licença de Importação (LI) específica no processo 25351.924164/2020-27.

Portanto, há distinção entre os produtos que foram objeto das autorizações de excepcionalidade: a autorização para comercialização em caráter excepcional concedida em 2019 (Processo SEI 25351.939148/2019-03) diz respeito à manipulação do radiofármaco pronto para uso ^{177}Lu -PSMA; enquanto a autorização para a importação concedida no processo 25351.924164/2020-27, em 2020, refere-se ao radionuclídeo na forma de cloreto de lutécio-177, a ser utilizado para marcação com molécula carreadora destinada à indicação proposta.

Questionada pela GGPAF acerca da abrangência da autorização de importação excepcional concedida, a Quinta Diretoria, à época, informou que a excepcionalidade valeria para todas as importações do produto, conforme DESPACHO Nº 1941/2020/SEI/DIRE5/ANVISA (1207776). A referida autorização não determinou um prazo ou condição limite até quando a empresa poderia importar nestas condições, tampouco avaliação quanto a existência de medicamento equivalente no Brasil e devidamente regularizado.

Nesse contexto, a RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda detinha autorização, em caráter excepcional para a importação e manipulação do cloreto de lutécio 177 (^{177}Lu) desde 2020, conforme Ofício nº 88/2020/SEI/DIRE5/ANVISA (SEI nº 1086954) e Despacho nº 1941/2020/SEI/DIRE5/ANVISA (SEI nº 1207776).

No que se refere a atividade de manipulação de produtos estéreis, o deferimento da ampliação da atividade na AFE nº 7599764 para RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda foi publicado em 23/12/2019.

Mediante novo questionamento da GGPAF (SEI 1835454) sobre a validade da excepcionalidade a Quinta Diretoria, à época, emitiu o Memorando nº 2/2022/SEI/DIRE5/ANVISA (SEI 1835454) pela permanência dos efeitos da autorização, com base nas informações das áreas técnicas da Anvisa e agentes externos afetos ao tema, que indicaram inexistência de alternativa terapêutica no mercado e necessidade pelos Serviços de Medicina Nuclear, mediante o compromisso da empresa de regularizar o produto junto a Anvisa, nos seguintes termos:

"Ante o exposto, considerando o compromisso assumido pelo Grupo RPH de protocolizar o pedido de registro do 177Lu-PSMA junto à Anvisa, ao passo em que busca a regularização do produto como isento de registro nos termos do art. 6º da RDC nº 451/2020 por meio de parceria com o InsCer (Instituto Cérebro do RS) (1836238) e os esforços que estão sendo dispendidos pela Agência e pelos atores envolvidos para não deixar o mercado desguarnecido desse produto, que não possui substituto para o mesmo uso clínico, esta Diretoria entende que deve ser assegurada a validade da autorização de importação do Lutécio-177 e a disponibilização do 177Lu-PSMA pela RPH Radiofarmacia Centralizada Ltda, uma vez que estão mantidas as condições que ensejaram a concessão dessa excepcionalidade pela Anvisa e que a empresa está tomando medidas para regularização do produto, de modo a garantir seu uso pelos pacientes.

Ademais, esta Diretoria ficará atenta ao cumprimento dos compromissos assumidos pelo Grupo RPH para regularização do 177Lu-PSMA, podendo sugerir, a qualquer momento, a revisão desse entendimento.

Transcorrido mais um ano a GGPAF (2595793) solicitou orientação à Quinta Diretoria quanto as importações excepcionais, considerando que a empresa não obteve êxito da regularização do produto junto a Anvisa e que fora identificado que ela vinha realizando as importações de forma direta, sob código de assunto "9585 - Anuência de importação de medicamentos por unidades de saúde que desempenham atividades de atenção à saúde humana", nos termos da RDC nº 488, de 2021, que dispõe sobre a importação de produtos sujeitos à vigilância sanitária por unidade de saúde, para seu uso exclusivo, tendo em vista as atividades econômicas secundárias

"Serviços de diagnóstico por imagem com uso de radiação ionizante, exceto tomografia" e "Serviços de radioterapia". No caso de Serviço de Saúde, não é requerida da unidade de saúde a Autorização de Funcionamento de Empresas (AFE) para importação dos produtos sujeitos à vigilância sanitária.

Entretanto, verificou-se que as importações realizadas pela empresa RPH Radiofarmácia Centralizada não são para uso próprio, figurando como finalidade industrial/comercial. Assim, tal importação não estaria abarcada pela RDC nº 488, de 2021, e, portanto, conforme RDC nº 81, de 2008, a empresa deveria ter AFE para importar/distribuir medicamentos e AFE para importar insumos farmacêuticos, nos termos da RDC nº 16, de 2014:

CAPÍTULO IV - EMPRESAS

1. Somente poderão importar os bens e produtos de que tratam este Regulamento as empresas autorizadas pela ANVISA para essa atividade.

(...)

2. É vedada a importação de:

2.1. matéria-prima e de insumo farmacêuticos destinados à fabricação de medicamentos por empresa não detentora de Autorização de Funcionamento ou Autorização Especial de Funcionamento, no que couber;

Nessa linha, cumpre destacar que, recentemente, a empresa obteve a AFE para importar medicamento e insumo farmacêutico, concedida por meio da RE nº 2.041, de 27 de maio de 2024.

Em outro giro, a GGPAF consultou a DIRE5 acerca da aplicabilidade do OFÍCIO Nº 30/2023/SEI/GGPAF/DIRE5/ANVISA para essas Lis (2595793), no que esta Diretoria respondeu por meio do Memorando nº 18/2023/SEI/DIRE5/ANVISA (2609482) ponderando que:

"Ante o exposto, considerando o compromisso assumido pelo Grupo RPH em obter a AFE para importar, conforme tratativas com a COAFE, e que as importações visam os tratamentos já em andamento de pacientes submetidos a protocolos pré-estabelecidos, bem como, que não há substitutos no mercados nacional, esta Quinta Diretoria entende como necessária, temporariamente, a excepcionalidade de não apresentação de AFE para concretização das importações programadas acima, pela RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda, para que os

pacientes possam receber suas doses antes que os produtos percam sua radioatividade e eficácia.

Ademais, esta Diretoria ficará atenta ao cumprimento dos compromissos assumidos pelo Grupo RPH para regularização da AFE, podendo sugerir, a qualquer momento, a revisão desse entendimento."

Desde então a Quinta Diretoria vem sendo informada pela RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda (RFC) acerca das etapas do processo de obtenção de AFE para importação de medicamentos e insumos, tendo sido a última reunião com empresa realizada em 12/03/2024 em que esta Diretoria indicou que a partir de maio, quando a empresa tinha a expectativa de obter a AFE para a atividade de importar pela Anvisa, tal documento seria necessário para concretização das importações (2983283).

Somando-se a isso a GBPIO informou (2965153) que além do DOT-IPEN-177 (princípio ativo octreotato tetraxetana (177Lu) - registro nº 181000013) de titularidade da Comissão Nacional de Energia Nuclear e que encontra-se temporariamente descontinuado, houve o deferimento do registro do produto PLUVICTO (princípio ativo vipivotida tetraxetana (177Lu) - registro nº 100681186) pela Novartis Biociências S.A.. O produto encontra-se regularizado quanto ao preço junto à [Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED](#).

Tais fatos motivaram o envio do OFÍCIO Nº 174/2024/SEI/DIRE5/ANVISA (2971467) em que esta Diretoria informou à RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda o não atendimento dos pressupostos para a manutenção da excepcionalidade concedida por meio do Ofício nº 88/2020/SEI/DIRE5/ANVISA (1086954), uma vez que a empresa não obteve êxito na regularização do produto, nem na regularização da empresa para atividade de importar, ao passo em que houve o registro do produto Pluvicto, que possui o mesmo radiofármaco e indicação do produto objeto do presente pleito, conforme previamente sinalizado à empresa.

Eis que em 20/05/2024 a empresa confirmou o recebimento do referido Ofício e solicitou uma autorização em caráter de urgência, das importações sob Lis n. 24/1638249-9 e 24/1593756-0, que corresponde às doses que seriam entregues a 12 pacientes agendados, e que já se encontravam no Aeroporto de Guarulhos, aguardando a finalização dos trâmites aduaneiros (2974235). A autorização excepcional para a importação dessas

Lis foi concedida pela DICOI, em 24/05/2024, nos termos do Voto nº 111/2024/SEI/DIRE5/Anvisa.

Após a obtenção da AFE para a atividade de importar medicamento e insumo farmacêutico, concedida por meio da RE nº 2.041, de 27 de maio de 2024, a empresa alega que o produto 177Lu-PSMA, não regularizado na Anvisa, encontra-se autorizado pela Diretoria Colegiada da Agência, para importação e manipulação, através do Despacho nº 1274/2019/SEI/GADIP-DP/ANVISA (0839441). (SEI 2996129).

Contudo, esse entendimento não coaduna com o da GCPAF, que informa, por meio da NT nº 53/2024/SEI/PAFME/GCPAF/GGPAF/DIRE5/ANVISA (SEI 2996923) que, atualmente, não há autorização excepcional válida para que a empresa RPH Radiofarmácia Centralizada LTDA importe o produto cloreto de lutécio-177 não regularizado na Anvisa. Assim, desde 01/05/2024 tem sido exarada exigência sanitária para que a empresa apresente o registro do produto (medicamento radiofármaco) quanto há análise de processo de importação de cloreto de lutécio-177, em atendimento ao que dispõe a RDC nº 81, de 2008:

CAPÍTULO II - DISPOSIÇÕES GERAIS DE IMPORTAÇÃO

A importação de bens ou produtos sob vigilância sanitária deverá ser precedida de expressa manifestação favorável da autoridade sanitária, na forma deste Regulamento.

1. Somente será autorizada à importação, entrega ao consumo, exposição à venda ou à saúde humana a qualquer título, de bens e produtos sob vigilância sanitária, que atendam as exigências sanitárias de que trata este Regulamento e legislação sanitária pertinente.

1.1. Os bens e produtos sob vigilância sanitária, destinados ao comércio, à indústria ou consumo direto, deverão ter a importação autorizada desde que estejam regularizados formalmente perante o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária no tocante à obrigatoriedade, no que couber, de registro, notificação, cadastro, autorização de modelo, isenção de registro, ou qualquer outra forma de controle regulamentada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Em 3 de junho de 2024, a empresa solicitou o deferimento das Lis e informou que há em torno de 70 pacientes em ciclo de tratamento atualmente, e que dependem deste fornecimento para sua recuperação e melhora, pois não há outro produto similar disponível no Brasil, independente de haver ou não registros aprovados. Aproveitamos a oportunidade para

informar que há uma LI, n. 24/1840616-6, que aguarda análise e deferimento, referente ao produto lutécio-177, e há 16 pacientes aguardando as respectivas doses do produto para continuarem com seu tratamento nesta semana. (SEI 2996129)

Em busca realizada no sistema de importação pela GCPAF, identificou-se as Lis, objetos deste Voto, do referido produto em nome da empresa RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda, pendentes de autorização excepcional para que possam ser importadas.

Sendo esse o relatório, passa-se à análise.

2. **Análise**

O cloreto de lutécio (^{177}Lu), produto objeto da importação, visa o **tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático ou resistente à castração e/ou a outros tratamentos**. Essa indicação refere-se à terapia baseada em ligantes do antígeno de membrana prostático específico (PSMA) radiomarcado com lutécio-177, para a qual há evidências de regressão tumoral em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração (mCPRC) e em pacientes que esgotaram ou são inelegíveis para as opções terapêuticas aprovadas e que tenham absorção adequada de ligantes do PSMA, sendo muito utilizada em países da Europa e nos Estados Unidos.

No que se refere a existência de registro de produtos à base dessa substância regularizados junto à Anvisa, faz-se referência ao Despacho nº 141 /2024/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (2965153), da Gerencia Geral de Produtos Biológicos, Radiológicos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapia Avançadas (GGBIO) informando que os seguintes radiofármacos registrados junto à Anvisa contém Lutécio-177 como parte do princípio ativo: DOT-IPEN-177: princípio ativo octreotato tetraxetana (^{177}Lu) - registro nº 181000013 | Comissão Nacional de Energia Nuclear | CNPJ: 00.402.552/0001-26 e Pluvicto: princípio ativo vipivotida tetraxetana (^{177}Lu) - registro nº 100681186 | Novartis Biociências S.A. | CNPJ: 56.994.502/0001-30.

Contudo, em consulta realizada à GGFIS, foi informado, por meio da Nota Técnica nº 168/2024/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (2981240), que "

*O radiofármaco **DOT-IPEN -177** encontra-se em situação de descontinuação de fabricação e o radiofármaco **PLUVICTO** não apresentou comercialização nos últimos cinco anos. Desta maneira, pode-se inferir que o mercado encontra-se desabastecido destes radiofármacos.*

A GGPAF, manifestou por meio da Nota Técnica 47/2024/ SEI/PAFME/GCPAF/GGPAF/DIRE5/ANVISA (2983590), informando que a presente importação não se enquadra na RDC nº 488, de 2021, e não atende aos critérios da RDC nº 81, de 2008. Portanto, o pleito de solicitação para autorização de importação em caráter excepcional deve ser avaliado pela Diretoria Colegiada da Agência.

Ressalta-se que a importação do lutécio (¹⁷⁷Lu) poderia ser realizada por meio da RDC nº 488/2021 desde que o importador fosse o serviço de saúde e a destinação seja para uso próprio, cumprindo-se os requisitos estabelecidos nessa Resolução.

Ainda foi informado pela GGPAF, que caso haja autorização para importação excepcional, o importador deve anexá-la ao dossiê da LI no Portal Único, de modo que seja procedida à análise com vistas à liberação sanitária da importação. Além disso, o processo de importação deve ser instruído com os documentos constantes Capítulo XXXIX da RDC nº 81, de 2008, no que couber.

O PSMA-Lu177 é um radiofármaco pronto para uso, este é indicado para tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático ou resistentes à castração e/ou a outros tratamentos, além de ser uma molécula teranóstica promissora e muito utilizada em países Europeus e nos Estados Unidos da América.

Assim, torna-se evidente que, neste momento, a RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda representa a única alternativa viável para fornecer PSMA-Lu177 a pacientes que precisam do produto para a continuidade de seu tratamento.

Ademais, destaca-se a manifestação da Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN) (SEI 2993747) sobre a importância da disponibilização do produto para a continuidade do tratamento de pacientes.

Haja vista que houve o deferimento recente da solicitação de AFE para importação de medicamentos e insumos

farmacêuticos em nome da RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda, conforme publicado por meio da RE nº 2.041, de 27 de maio de 2024 e que o produto não se encontra regularizado na Anvisa, **a excepcionalidade se faz necessária para a concretização dessa importação.**

Ante o exposto, considerando que o produto importado visa a continuidade do ciclo de tratamento de pacientes internados e que não há alternativa terapêutica no mercado, entende-se que seria razoável a nacionalização dessas cargas que já se encontram em solo brasileiro.

3. **Voto**

Ante o exposto, **VOTO FAVORAVELMENTE** à autorização, em caráter excepcional, para a importação requerida pela RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda (RFC), do 177Lu, referentes às Licenças de importação nº 24/1846983-4; 24/1878192-7; 24/1748072-9; 24/1688658-6 e 24/1840616-6, ou outras que vierem substituí-las, destinadas ao tratamento dos pacientes que precisam deste produto.

É o voto que submeto à apreciação da Diretoria Colegiada.



Documento assinado eletronicamente por **Frederico Augusto de Abreu Fernandes, Diretor(a) Substituto(a)**, em 06/06/2024, às 10:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **3001114** e o código CRC **A598C118**.