

VOTO Nº 119/2024/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.924164/2020-27

Expediente nº 0781624/24-0

Analisa autorização, em caráter excepcional, para importação de ¹⁷⁷Lu, produto não regularizado na Anvisa usado para obtenção ¹⁷⁷Lu-PSMA, destinado ao tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático ou resistente à castração e/ou a outros tratamentos, pela RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda (RFC), pelo período de 180 (cento e oitenta) dias. Motivação: indisponibilidade de alternativa terapêutica no mercado. Continuidade do tratamento de pacientes em uso.

Empresa: RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda (RFC).

Posição: Favorável

Interessado: RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda

Relatora: Frederico Augusto de Abreu Fernandes

1. Relatório

Trata-se de avaliação de importação, em caráter excepcional, pela 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 ¹⁷⁷Lu, usado na obtenção do ¹⁷⁷Lu-PSMA pela própria empresa importadora.

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

O cloreto de lutécio (¹⁷⁷Lu), 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 (¹⁷⁷Lu).

Em 2019 foi concedida excepcionalidade à empresa RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda para a manipulação do cloreto de lutécio (¹⁷⁷Lu), por meio do processo 25351.939148/2019-03, até que fosse concluído o processo de ampliação de AFE, conforme Despacho nº 1274/2019/SEI/GADIP-DP/ANVISA (0839441) e Ofício nº

374/2019/SEI/COADI/GADIP/ANVISA (0844171), retificado pelo Ofício nº 926/2020/SEI/GADIP-CG/ANVISA (1010098):

Retificamos o ofício supramencionado e informamos que foi autorizado, mediante Despacho nº 1274/2019/SEI/GADIP-DP/ANVISA, a **manipulação** do medicamento 177Lu-PSMA (radiofármaco) na empresa RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda. para fins de comercialização, nos termos do que estabelece as Resoluções- RDC nº 67/2007 e RDC nº 204/2006, **somente até que seja analisado o pedido de ampliação de AFE da referida empresa.**

O deferimento da ampliação da atividade para manipulação na AFE nº 7599764 foi em 23/12/2019. Portanto, a empresa RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda, CNPJ 19.315.658/0001-10, está autorizada a manipular produtos estéreis desde essa data.

Em 2020 foi concedida excepcionalidade à empresa RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda para importação do produto 177Lu-PSMA para uma Licença de Importação (LI) específica (SEI 1086277) no processo 25351.924164/2020-27, nos termos do Ofício nº 88/2020/SEI/DIRE5/ANVISA (SEI 1086954) com possibilidade da extensão dessa decisão para outras Lis com as mesmas informações e condições na importação, conforme Despacho nº 1941/2020/SEI/DIRE5/ANVISA (SEI 1207776). Não foi determinado tempo de validade dessa exceção.

Em 2022 foram identificadas pela GGPAF petições de importações protocoladas pela empresa, com respaldo na RDC nº 488, de 2021, que dispõe sobre a importação de produtos sujeitos à vigilância sanitária por unidade de saúde, para seu uso exclusivo, sob código de assunto "9585 - anuência de importação de medicamentos por unidades de saúde que desempenham atividades de atenção à saúde humana", tendo em vista as atividades econômicas secundárias da RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda "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 tal condição de importação não aplica-se às importações realizadas pela RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda, pois não são para uso próprio, figurando como finalidade industrial/comercial. Assim, tal importação não estaria abarcada pela RDC nº 488, de 2021 e, 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

Em janeiro de 2022 a Quinta Diretoria iniciou diligências internas e externas a fim de verificar a situação da empresa e da regularização do 177Lu, o que resultou no Memorando nº 2/2022/SEI/DIRE5/ANVISA (1835454) em que essa se manifestou pela manutenção dos efeitos da autorização para importação dada por meio do Ofício nº 88/2020/SEI/DIRE5/ANVISA (1086954) e DESPACHO Nº 1941/2020/SEI/DIRE5/ANVISA (1207776), com base nas informações coletadas que indicaram inexistência de alternativa terapêutica ao 177Lu-PSMA no mercado e necessidade apontada pelos Serviços de Medicina Nuclear (1862184) e Associação Nacional dos Hospitais Privados (1822795), mediante o compromisso da empresa de regularizar o produto junto a Anvisa, nos seguintes termos:

13. Quanto à viabilidade de importação do produto diretamente pelas unidades hospitalares, além das características inerentes ao radiofármaco, a meia-vida curta que demanda um tempo máximo de 6 (seis) dias desde a fabricação no país de origem até a administração no paciente, tem-se que seria necessária a emissão de autorização excepcional de importação para cada remessa, o que comprometeria a entrega do produto e sua utilização a tempo no paciente.

14. 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.

15. 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.

Nesse contexto, em agosto de 2022, a GPBIO foi consultada quanto a regularização do produto, em que respondeu que a empresa RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda, CNPJ 19.315.658/0001-10, não protocolou solicitação de registro ou isenção de registro (notificação) junto a essa GPBIO, para o produto zidovudina (177Lu), também conhecido por 177Lu-PSMA I&T.

A GPBIO esclareceu ainda que a União Brasileira de Educação e Assistência (Ubea), mantenedora do Instituto do Cérebro (InsCer) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, peticionou o assunto “12059 - RADIOFÁRMACOS - notificação de radiofármaco isento de registro” para o produto

177Lu-PSMA I&T em 15/02/2023, sob o expediente nº 0155920/23-5. Que a solicitação não foi anuída e a decisão da Anvisa foi comunicada à empresa em 13/07/2023 no Processo nº 25351.096639/2023-28 e que não há, no dossiê enviado, menção a contrato e/ou parceria com a empresa RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda.

Em outro giro, consultada pela GGPAF quanto a situação da AFE para importação, a COAFE informou em 23/06/2023 (2447624) que até essa data não constava peticionamento de AFE para importar sob código de assunto nº 703 (AFE - CONCESSÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - IMPORTADORA - SOMENTE MATRIZ) vinculado ao CNPJ nº 19.315.658/0001-10 da empresa RPH RADIOFARMACIA CENTRALIZADA LTDA. em que pese o fato da empresa já ter sido orientada quanto a a necessidade e possibilidade de ampliação da AFE para essa atividade.

Mais uma vez, a Quinta Diretoria, considerando a necessidade não atendida pelo mercado nacional do 177Lu, realizou tratativas com a RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda quanto as providências que estariam sendo tomadas pela empresa para sanar as exigências quanto a regularização do produto e AFE para importação, para deferimento das LIs.

Nessa baila, esta Diretoria elaborou o Memorando nº 18/2023/SEI/DIRE5/ANVISA (2609482) endereçado à GGPAF 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."

A Quinta Diretoria passou a ser 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 a Diretoria indicou que a partir de maio de 2024, 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).

Ocorre que houve o indeferimento da solicitação de AFE (expediente n. 0492325243) para importação de medicamentos e insumos farmacêuticos em nome da RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda, conforme publicado por meio da RE 1.755 de 07/05/2024.

Somando-se a isso, no que se refere a existência de

produtos regularizados, 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.

Não obstante, em 20/05/2024 a empresa confirmou o recebimento do referido Ofício e solicitou uma autorização em caráter de urgência das importações de 177Lu relacionadas a duas Lis correspondentes a doses que seriam entregues a 12 pacientes agendados, e que já se encontravam no Aeroporto 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.

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.

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) quando da análise do 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, novamente a empresa solicitou o deferimento de 5 (cinco) licenças de importação, as quais foram autorizadas excepcionalmente em 06/06/2024 pela Dicol nos termos do Voto nº 118/2024/DIRE5 (3001114).

No mesmo documento de solicitação a empresa informou que há cerca de 70 (setenta) 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 (SEI 2996129).

Mais uma vez a Quinta Diretoria solicitou os bons préstimos da GPBIO para que essa informasse se o cloreto de lutécio (177Lu) é passível de regularização, constituindo objeto de registro, ao que essa área técnica respondeu que:

"A RESOLUÇÃO - RDC Nº 738, DE 28 DE JULHO DE 2022 Dispõe sobre o registro, notificação, importação e controle de qualidade de radiofármacos. Destacamos os seguintes trechos da referida RDC:

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

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

Art. 3º. X - precursor radiofarmacêutico: qualquer radionuclídeo produzido para a marcação radioativa de outra substância antes da administração;

Assim, temos que para a solução de cloreto de 177Lu ser comercializada ela necessariamente precisa de registro sanitário, uma vez que é um precursor radiofarmacêutico.

Esse conceito regulatório também é utilizado por outras AREE, como a EMA, onde é possível consultar informações do produto registrado nos seguintes links:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lutetium-177lu-chloride-billev-previously-illuzyce>

Assim, considerando o exposto, entendemos que não é possível, tanto do ponto de vista normativo técnico quanto legal, o enquadramento da Solução de 177Lu para utilização em farmácia magistral, devendo obrigatoriamente possuir registro sanitário na Anvisa para ser comercializado."

Sendo essas as considerações iniciais, passa-se à análise.

2. Análise

O cloreto de lutécio (177Lu), 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 Gerência 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 (177Lu) - registro nº 181000013 | Comissão Nacional de Energia Nuclear | CNPJ: 00.402.552/0001-26 e Pluvicto: princípio ativo vipivotida tetraxetana (177Lu) - 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.

Além disso, conforme histórico brevemente relatado, a GGPAF manifestou-se por meio da NOTA TÉCNICA Nº 53/2024/SEI/PAFME/GCPAF/GGPAF/DIRE5/ANVISA (2996923) quanto a inexistência de autorização excepcional válida para que a empresa RPH Radiofarmácia Centralizada LTDA importe o produto cloreto de lutécio-177 não regularizado na Anvisa.

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.

Destaca-se que é fundamental priorizar o marco regulatório vigente para o registro, notificação, importação e controle de qualidade de radiofármacos - RDC nº 738/2022, que assegura a avaliação de qualidade, segurança e eficácia desses medicamentos, bem como, observar o marco legal de regulação de mercado de medicamentos nos termos da Lei nº 10.742 de 6 de outubro de 2003 regulamentada pela Resolução CMED nº 2, de 5 de março de 2004, e controles pós-mercado decorrentes.

As situações nas quais medidas de flexibilização e/ou dispensa desses requerimentos sejam estritamente necessárias, devem ser conduzidas em caráter excepcional e temporário.

Portanto, para garantia do acesso dos pacientes ao produto PSMA-Lu177 da Radiofarmácia Centralizada Ltda é necessário que haja a regularização do produto junto à Anvisa.

Reitera-se que o produto 177Lu, objeto das importações pela Radiofarmácia Centralizada Ltda, precisa ser regularizado junto à Anvisa mediante registro.

A Agência reconhece os esforços dispendidos RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda (RFC) e a importância do produto, conforme manifestação da Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SEI 2993747 e 2985298), e compartilha da preocupação quanto a continuidade do tratamento dos pacientes e o acesso a produto com qualidade, eficácia e segurança avaliados pela Anvisa, como demonstra o histórico do produto.

No atual cenário, evidencia-se que 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.

Nesse sentido, 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 das importações para a finalidade de continuidade do tratamento dos pacientes que fazem uso do PSMA-Lu177 importado e fornecido por essa empresa.**

Ressalta-se que a importação do lutécio (177Lu) também pode ser realizada pelos serviços de saúde, para uso próprio, por meio da RDC nº 488/2021, inclusive, por conta e

ordem de terceiro, cumprindo-se os requisitos estabelecidos nessa Resolução.

A importação por conta e ordem de terceiro é um serviço prestado por uma empresa - a importadora - a qual promove, em seu nome, o **Despacho Aduaneiro de Importação** de mercadorias adquiridas por outra empresa ou pessoa física - a adquirente - em razão de contrato previamente firmado, que pode compreender ainda a prestação de outros serviços relacionados com a transação comercial, como a realização de cotação de preços e a intermediação comercial (art. 2º da [IN RFB nº 1.861/2018](#)).

Ante o exposto, considerando que o produto importado visa a continuidade do ciclo de tratamento de pacientes internados; que possui meia vida curta com o decaimento da atividade ao longo do tempo; que ainda não há alternativa terapêutica no mercado, entende-se razoável a autorização da importação cloreto de lutécio (177Lu) pela RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda por um período de 180 dias, ao final do qual espera-se que haja regularização do produto junto à Anvisa e a oferta de alternativas no mercado nacional.

3. **Voto**

Ante o exposto, **VOTO FAVORAVELMENTE** à autorização, em caráter excepcional, para a importação do produto 177Lu, não regularizado na Anvisa, pela RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda (RFC), por 180 dias a contar da data da decisão da Dicol, para destinação aos pacientes em tratamento.

É o voto que submeto à apreciação da Diretoria Colegiada por meio de Circuito Deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Frederico Augusto de Abreu Fernandes, Diretor(a) Substituto(a)**, em 14/06/2024, às 12:41, 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 **3008545** e o código CRC **CEB89D80**.