

VOTO Nº 224/2024/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.924164/2020-27

Expediente nº 1710137/24-0

Analisa prorrogação da 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), até 31 de maio de 2025. Motivação: indisponibilidade do produto do tratamento de pacientes em uso.

Empresa: RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda (RFC).

Posição: Favorável

Interessado: RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda

Relatora: Daniel Meirelles Fernandes Pereira

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 o produto não está regularizado 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).

Em 20/06/2024 a empresa foi comunicada, por meio do Ofício nº 219/2024/SEI/DIRE5/ANVISA (SEI 3030728) que de que a Diretoria Colegiada decidiu, por unanimidade, AUTORIZAR a importação, em caráter excepcional, do produto ^{177}Lu , não regularizado na Anvisa, por 180 (cento e oitenta) dias a contar da data desta decisão, solicitada pela empresa RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda. (RFC) (CNPJ 19.315.658/0001-10), nos termos do voto do relator – Voto nº 119/2024/SEI/DIRE5/Anvisa (SEI 3008545).

Considerando a iminência do vencimento da referida Autorização em 20/12/2024, esta Diretora procedeu à diligências junto à empresa e áreas técnicas da Anvisa para obter subsídios acerca da situação do produto.

No processo estão anexados os seguintes documentos:

- Despacho nº 2321/2024/SEI/SCMED/GADIP/ANVISA (SEI 3250163);
- Despacho nº 333/2024/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (SEI 3273916);
- Correspondência Eletrônica RPH (SEI 3276467);
- Carta Hospitais (SEI 3276578; 3276581; 3276588; 3276602; 3276609);
- Despacho nº 918/2024/SEI/GCPAF/GGPAF/DIRE5/ANVISA (sei 3291626; 3291789)
- Nota Técnica nº 412/2024/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 3296169).

Sendo essas as informações preliminares, 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 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 contêm 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.

O Pluvicto possui preço regularizado junto a Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos - CMED, tendo sido cadastrado na base Sammed em 19/04/2024. De acordo com a SCMED a empresa protocolou pedido de reconsideração à decisão inicial da decisão e que o respectivo parecer com definição do preço autorizado atualmente foi homologado em 02/08/2024 (SEI 3250163).

De acordo com a GCPAF foram identificadas nove Licenças de Importação - Lis deferidas (SEI 3291789) em nome da Novartis Biociências S.A., datadas de outubro e novembro de 2024 (SEI 3291626).

Em outro giro, a GPBIO respondeu em 07/11/2024 que não localizou no DATAVISA solicitação de pedido de registro

da empresa RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda para o produto PSMA-Lu177 (SEI 3273916).

Por sua vez a empresa informou que o protocolo para regularização do radiofármaco 177Lu-PSMA será realizado em abril de 2025, tendo em vista o recente início da operação na planta de Itupeva/SP, onde será produzido.

A empresa informa que a petição será enquadrada como Notificação de Radiofármaco Isento de Registro, de acordo com o parágrafo único e inciso I, do Art. 6 da RDC 738/2022, que dispõe:

I - não deve haver radiofármaco com IFA idêntico registrado na Anvisa.

Parágrafo único. A isenção de registro do radiofármaco, regularizado mediante notificação, será possível somente enquanto for atendido o preconizado no inciso I desse artigo.

A GIMED/GGFIS manifestou-se por meio da Nota Técnica nº 412/2024/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 3296169), informando que acordo com o SAMMED, não houve comercialização do produto **Pluvicto** nos **últimos cinco anos. A última atualização do SAMMED é referente à comercialização no** primeiro semestre de 2024.

No que se refere ao DOT-IPEN-177: princípio ativo octreotato tetraxetana (177Lu) - registro nº 181000013 | Comissão Nacional de Energia Nuclear, a GGFIS informou que A COMISSAO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR notificou a descontinuação temporária de fabricação para o radiofármaco DOT-IPEN -177 em 14/07/2022 e que não houve notificação de reativação de fabricação para o produto até a data de elaboração da Nota Técnica.

Dessa forma, haja vista que existem dois radiofármacos registrados junto à Anvisa que contêm Lutécio-177 como parte do princípio ativo: DOT-IPEN -177 e PLUVICTO e que radiofármaco DOT-IPEN -177 encontra-se em situação de descontinuação de fabricação e o radiofármaco PLUVICTO não apresentou comercialização nos últimos cinco anos, considera-se que o mercado encontra-se desabastecido de Lutécio- 177 (SEI 3296169).

Com relação a empresa Nome Fantasia: RPH PHARMA

Razão Social: MJM PRODUTOS FARMACÊUTICOS E DE RADIOPROTEÇÃO SA. CNPJ: 04.891.262/0003-06 Endereço: Rodovia Akzo Nobel 2287, GNR Business Park, Complemento Rua Quatro, s/n. Jardim Alegre. Itupeva – SP. CEP: 13.295-422, segue as informações solicitadas:

A Autorização de Funcionamento (AFE) refere-se à AFE da matriz, nos termos do § 1º, Art 10 da Resolução RDC nº 16/2014, na qual dispõe que a AFE da matriz é extensiva a todos os estabelecimentos filiais. A AFE é a de nº 1073595, para a classe de MEDICAMENTOS com as atividades de: Armazenar, Distribuir, Embalar, Expedir, Exportar, Fabricar, Importar, Produzir e Reembalar.

Com relação ao Certificado de Boas Práticas de Fabricação, foi publicada a Certificação de Boas Práticas de Fabricação para **Produtos estéreis (Radiofármacos): Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica**, por meio da Resolução-RE nº 3.168, de 29 de agosto de 2024 DOU de 02/09/2024 para a planta de Itupeva/SP:

RESOLUÇÃO-RE nº 3.168, DE 29 DE AGOSTO DE 2024
DOU DE 02/09/2024

A GERENTE-GERAL SUBSTITUTA DE INSPEÇÃO E FISCALIZAÇÃO SANITÁRIA DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, no uso das atribuições que lhe confere o art. 140, aliado ao art. 203, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, Considerando o cumprimento dos requisitos de Boas Práticas de Fabricação preconizados em legislação vigente, para a área de Medicamentos, resolve:

Art. 1º Conceder à(s) Empresa(s) constante(s) no ANEXO, a Certificação de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

Art. 2º A presente Certificação tem validade de 2 (dois) anos a partir da sua publicação.

Art. 3º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

EMPRESA: MJM PRODUTOS FARMACEUTICOS E DE RADIOPROTEÇÃO S.A.

CNPJ: 04.891.262/0003-06

AUTORIZ/MS: 1073595

ENDEREÇO: R. Quatro, 287

MUNICÍPIO: ITUPEVA - UF: SP

EXPEDIENTE: 1449373/23-2

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO

DE MEDICAMENTOS:

Produtos estéreis (Radiofármacos): Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica

Esta Diretoria entende que a Certificação representa um movimento da empresa para fins de regularização do Lutécio-177 tal como informado em sua correspondência (SEI 3276467).

Nesse contexto, a RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda afirma ser indispensável a prorrogação do prazo da referida autorização para utilização desse radiofármaco com vistas à continuidade do ciclo de terapia desses pacientes.

A requerente ressaltou ainda que a RPH vem sendo questionada por profissionais da área da saúde (Hospitais/Serviços de Medicina Nuclear/médicos, entre outros) sobre a necessidade de manutenção do tratamento de pacientes no país e encaminhou carta dos hospitais externando sua preocupação para que seja interrompida a terapia desses pacientes.

Por fim, a interessada requer a prorrogação da autorização concedida pela Dicol, nos mesmos termos vigentes, pelo menos, até o mês de maio/2025.

Adicionalmente, informamos que foi enviado ofício à Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear - SBMN (3313269) realizando questionamentos sobre i) o quantitativo de pacientes em tratamento com ¹⁷⁷Lu-PSMA e com qual condição clínica, ii) a existência de substitutos terapêutico, iii) a condição dos serviços de saúde em realizar a importação direta nos termos da RDC nº 488/2021 e iv) o impacto mensurado na eventual interrupção do fornecimento do produto.

A SBMN respondeu nos termos da Carta 0061 SBMN (3336305), trazendo os números relativos aos pacientes em tratamento, esmiuçando a impossibilidade de substituição terapêutica e concluindo que:

A interrupção do fornecimento do produto Lu-177 é crítica. Não apenas será crítica aos pacientes que já estão em tratamento com ¹⁷⁷Lu-PSMA por existir risco de progressão rápida do câncer de próstata dos pacientes portadores de doenças avançadas e, muitas vezes, sem outras opções terapêuticas disponíveis, o que causaria redução da expectativa de vida destes pacientes. A

interrupção do fornecimento do ^{177}Lu importado seja por radiofarmácia centralizada, seja por serviços de saúde de Medicina Nuclear com condições de realizar importação direta, também será crítica pois impedirá o tratamento de milhares de pacientes a custo mais acessível.

Ante o exposto, considerando:

- que a empresa se compromete pedir a regularização do radiofármaco ^{177}Lu -PSMA junto à Anvisa, com produção planta de Itupeva/SP, em abril de 2025;
- que a planta de Itupeva/SP possui Certificação de Boas Práticas de Fabricação para **Produtos estéreis (Radiofármacos): Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica**, conforme Resolução-RE nº 3.168, de 29 de agosto de 2024;
- que os dois radiofármacos registrados junto à Anvisa que contêm Lutécio-177, DOT-IPEN -177 e PLUVICTO, não possuem dados de comercialização;
- que resta configurado o risco de desabastecimento do ^{177}Lu -PSMA para continuidade do tratamento dos pacientes, caso a excepcionalidade concedida pela DICOL não seja prorrogada (SEI 3027608);
- 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 a empresa está tomando providências para regularizar o produto junto à Anvisa

Esta Diretoria considera justificável e razoável a prorrogação da autorização da importação cloreto de lutécio (^{177}Lu) pela RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda até 31 de maio de 2025, ao final do qual espera-se que haja regularização do produto junto à Anvisa e a oferta de alternativas no mercado nacional, de modo que não haja interrupção

3. **Voto**

Ante o exposto, **VOTO FAVORAVELMENTE** a prorrogação da autorização, em caráter excepcional, para a importação do produto 177Lu, não regularizado na Anvisa, pela RPH Radiofarmácia Centralizada Ltda (RFC), até 31 de maio de 2025, com o objetivo de viabilizar a continuidade do tratamento dos pacientes que dele fazem uso nos serviços de saúde.

Ainda, haja vista a relevância atribuída ao produto pelos Serviços de Medicina Nuclear e visando resguardar a completude do tratamento dos pacientes, recomenda-se que a GGBIO acompanhe o processo de regularização do produto e aporte os fatos novos no presente processo, a fim de subsidiar futuras decisões quanto ao tema.

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



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Meirelles Fernandes Pereira, Diretor**, em 13/12/2024, às 17:03, 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 **3306092** e o código CRC **B0E75D27**.

Referência: Processo nº
25351.924164/2020-27

SEI nº 3306092