

## VOTO Nº 171/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.928675/2021-07

Expediente nº 1036771/21-1

Recorrente: MJM Produtos Farmacêuticos e de Radioproteção Ltda

Analisa recurso de 2ª instância contra decisão de indeferimento da petição de Registro de Medicamento Radiofármaco NOVO componente não radioativo para marcação.

Área responsável: GGMED

Relatora: Meiruze Sousa Freitas

### 1. **Relatório**

Trata-se de análise de recurso administrativo interposto pela MJM Produtos Farmacêuticos e de Radioproteção Ltda, referente ao indeferimento da petição de Registro de Medicamento Radiofármaco NOVO componente não radioativo para marcação, radiofármaco RPH PROSTAPET (amespro hibernila), em face da decisão proferida em 2ª instância pela Gerência-Geral de Recursos (GGREC).

O pedido de registro foi protocolado em 23/03/2017, passou por exigência técnica, mas foi indeferido por meio da Resolução RE nº 3.506, de 12/12/2019 (DOU nº 242, de 16/12/2019), tendo em vista que a área técnica considerou que a empresa não atendeu satisfatoriamente aos dispositivos legais constantes na Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8077/2013, RDC nº 64/2009, pelos seguintes motivos:

- Ausência da certificação em boas práticas de fabricação do fabricante, em desacordo com o inciso IX do artigo 22 da RDC 64/2009.
- Ausência de validação de processo, em desacordo com o inciso V do artigo 31 da RDC 64/2009.
- Ausência de estudos de estabilidade em conformidade com a legislação atual com a execução de todos os testes exigidos durante a análise tais como: doseamento (quando aplicável), produtos de degradação, impurezas, doseamento e caracterização do peptídeo e na temperatura recomendada pela REnº01/2005, em desacordo com o inciso III do artigo 33 da RDC 64/2009.
- Ausência de Ensaios Clínicos, com DDCM não anuído, em desacordo com o inciso I do artigo 23 da RDC 64/2009.

Em 14/01/2020 a empresa MJM protocolou recurso contra o indeferimento do registro, mas a área técnica não reconsiderou sua decisão, conforme Despacho de Não Retratação nº 004/2020 GPBIO/GGMED, de 12/03/2020. O recurso foi julgado, então, pela GGREC na Sessão de Julgamento Ordinária - SJO nº 03, em 03/02/2021, que decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE

PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 225/2020 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, conforme Aresto nº 1.410, publicado em 05/02/2021.

Em síntese, os motivos técnicos do indeferimento do recurso foram:

- Sobre a **validação de processo**, a empresa usou a fase de recurso para instruir o processo com o Relatório Sumário de Processo de Fabricação, o qual deveria ter sido apresentado no processo de registro ou quando do cumprimento de exigência. Ademais, o referido Relatório trouxe apenas a descrição das etapas de fabricação, não se tratando da Validação do Processo de Produção propriamente dita.
- Em relação à apresentação dos **estudos de estabilidade**, foi ponderado que a apresentação de cronogramas para realização dos estudos de estabilidade não é suficiente para atender aos requisitos necessários para demonstração adequada de um estudo de estabilidade. Todos os estudos devem ser executados e apresentados os seus resultados.
- Quanto à **ausência de estudos clínicos**, os dados de literatura, nos termos do guia mencionado pela empresa, elaborado pela Sociedade de Medicina Nuclear e Imagem Molecular (SNMMI), somente poderiam servir como comprovação de eficácia para estudos de fase III, restando, portanto, os estudos de fase I e II, não cumprindo, portanto, o Inciso I do art. 23 da Resolução RDC nº 64/2009.
- Sobre o **Certificado de Boas Práticas de Fabricação**, este item foi considerado como superado pela área técnica por meio do Despacho de Não retratação nº 004/2020 GPBIO/GGMED, já que a empresa teve seu CBPF publicado em 10/02/2020, por meio da Resolução-RE nº 353, de 5 de fevereiro de 2020, DOU nº 28, de 10/02/2020.

Em 17/03/2021 a recorrente protocolou recurso de 2ª instância, sob o nº de expediente 1036771/21-1, mas por meio do DESPACHO Nº 66/2021-GGREC/GADIP/ANVISA, de 06/05/2021, a GGREC decidiu pela NÃO RETRATAÇÃO da decisão exarada nos termos do Voto nº 225/2020 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, e encaminhou o recurso para deliberação em última instância da Diretoria Colegiada – Dicol.

## 2. Análise

No referido recurso, a MJM Produtos Farmacêuticos e de Radioproteção Ltda destacou a importância do medicamento para pacientes com câncer da próstata e detecção de metástases e recidivas bioquímicas, sendo considerado atualmente o “padrão ouro” para essa finalidade; argumenta que o processo de registro do produto RPH PROSTAPET foi instruído com toda documentação necessária e que tal condição pode ser especialmente observada através da análise dos documentos e informações apresentados em razão da notificação de exigência e caso houvesse, de fato, a necessidade de eventual esclarecimento ou complementação da documentação instrutória apresentada, esta poderia ter sido requisitada mediante a emissão da competente exigência.

Adicionalmente, a empresa expõe em seu recurso que devem ainda ser observados e aplicados os princípios inerentes a todos os atos da Administração Pública, em especial os princípios da razoabilidade, eficiência e economicidade, previstos na Constituição Federal de 1988 e na Lei n.º 9.784, de 29 de janeiro de 1999, e solicita reconsideração da decisão ora recorrida pela Gerência Geral de Recursos e requer do órgão colegiado da Anvisa o seu conhecimento e TOTAL PROVIMENTO a fim de deferir o pedido do registro do medicamento em debate, ou, ao menos, anular a respeitável decisão e determinar que a área técnica promova diligências de exigência para análise de novos dados.

No bojo do recurso de 2a. instância, a GGREC reiterou as razões de não

retratação do indeferimento da petição de Registro de Medicamento Radiofármaco NOVO componente não radioativo e rebateu os argumentos apresentados pela empresa, conforme segue:

Em relação aos argumentos da **ausência da validação do processo produtivo**, a GGREC expôs que em 2ª instância a empresa trouxe as mesmas alegações e reforçou o entendimento de que o relatório sumário de processo seria suficiente para o cumprimento deste item. Contudo, reafirmou que tal documento já deveria compor o processo de registro ou, ao menos ter sido enviado quando do cumprimento de exigência. Deste modo, não caberia a instrução de tal documentação em fase de recurso, sob pena de querer transformar a fase de recurso administrativo em fase de análise. Ademais, o referido Relatório trouxe apenas a descrição das etapas de fabricação, não se tratando da Validação do Processo de Produção propriamente dita. Dessa forma, este item de indeferimento permaneceu não superado, dada a inobservância, por parte da recorrente, do inciso V, do art. 31, da Resolução RDC nº 64/2009:

Art. 31. No ato do protocolo de pedido de registro de radiofármaco, o proponente deverá apresentar relatório de produção e controle de qualidade contendo as seguintes informações:

(...)

V - tamanho mínimo e máximo do lote industrial a ser produzido, sendo que os tamanhos máximo e mínimo dos lotes para comercialização devem ser definidos e justificados por dados de validação do processo.

Sobre a inadequação dos **estudos de estabilidade**, a GGREC ponderou que em fase de análise, isto é, antes do indeferimento, a recorrente fez referência aos cronogramas para os estudos de estabilidade de novos lotes que enviou via cumprimento da notificação de exigência e que, desta forma, teria demonstrado a intenção da empresa em atender todos os requisitos exigidos na legislação vigente e pela Anvisa.

No recurso de 1ª instância, a empresa ressaltou que na petição de registro foi apresentado o relatório de estudo de estabilidade de longa duração e acelerada, e o estudo de fotoestabilidade de todos os frascos (Frasco P- peptídeo e frascos das soluções auxiliares); e que no cumprimento da notificação de exigência os resultados dos estudos de estabilidade foram complementados e que, nesta última ocasião, foram propostos novos cronogramas para os estudos de estabilidade de novos lotes, demonstrando a intenção em atender todos os requisitos exigidos na legislação vigente e pela Anvisa. Acrescentou que aguardava um parecer final da Anvisa quanto aos prazos estipulados no novo cronograma, porém foi surpreendida com o indeferimento do pleito de registro. Por essa razão, submeteu no recurso de 1ª instância um novo cronograma para apreciação e, caso fosse aceito, aditaria os dados dos estudos de estabilidade existentes no processo.

No recurso de 2ª instância a recorrente reafirma ter apresentado na petição de registro o relatório de estudo de estabilidade de longa duração e acelerada, juntamente com estudo de fotoestabilidade de todos os frascos (Frasco P – peptídeo e frascos das soluções auxiliares); e afirma também que no cumprimento da notificação de exigência os resultados dos estudos de estabilidade teriam sido complementados. Contudo, os estudos enviados na petição de registro não estavam adequados e sofreram exigência técnica, e que no cumprimento da referida exigência, a empresa propôs novos cronogramas para os estudos de estabilidade com novos lotes, sem, no entanto, ter demonstrado que tais estudos tinham sido ao menos iniciados. Em contraponto, a GGREC citou que a apresentação de cronogramas não é suficiente para atender aos requisitos necessários para demonstração adequada de um estudo de estabilidade. Os estudos devem ser executados e os seus resultados apresentados.

No caso concreto, sequer foram apresentados resultados preliminares para o tempo decorrido após a emissão da exigência técnica de expediente. Assim, a empresa não cumpriu com o previsto no art. 33 da Resolução RDC nº 64/2009 que trata dos requisitos mínimos para o registro de radiofármacos no país, como também não atendeu à Resolução RE nº 01/2005 (que dispõe Guia para a Realização de Estudo de Estabilidade de Medicamento).

Resolução RDC nº 64/2009:

Art. 33. Apresentar os resultados do estudo de estabilidade acelerada de três lotes piloto utilizados nos testes e estudos de estabilidade de longa duração em andamento de acordo com o Guia para a Realização de Estudo de Estabilidade de Medicamento da legislação vigente, com algumas observações especiais (...).

Quanto à ausência de **Ensaio Clínico com DDCM não anuído**, a GGREC apresentou que a empresa, em 1ª instância recursal, apenas informa que vem tomando todas as medidas para sempre atender às exigências emitidas por esta Agência, e apresenta alguns dados clínicos de literatura com o uso do 68Ga- PSMA-11.

Resumidamente, os dados de literatura apresentados foram:

- Em 2012 foi publicado o primeiro estudo em humanos com o produto -68Ga- PSMA e, a partir disso, houve um rápido desenvolvimento clínico e inúmeras publicações referentes ao uso do respectivo radiofármaco para o diagnóstico de câncer de próstata.
- Atualmente, é possível encontrar em base de dados e periódicos diversos artigos e estudos clínicos em fases 1, 2 e 3, finalizados e em andamento, comprovando um rápido desenvolvimento técnico-científico voltado para o radiofármaco em questão.
- Em 2017 a Sociedade de Medicina Nuclear e Imagem Molecular (SNMMI) e a Associação Europeia de Medicina Nuclear (EANM) publicaram um guideline, sob a liderança do Comitê de Oncologia da sociedade europeia, para imagens de câncer de próstata, citando principalmente o uso do 68Ga-PSMA PET/CT (Anexo 6).
- A Agência Internacional de Energia Atômica (AIEA-TECDOC-1782 Good Practice for Introducing Radiopharmaceuticals for Clinical Use. 2016) publicou um guia para a introdução de novos radiofármacos na prática clínica. Através deste guia, a AIEA recomenda que estudos de fases 1 e 2 tenham sido concluídos para a introdução do radiofármaco na clínica. Porém, a realização de estudos de fase 3 ou de eficácia podem ser substituídos por estudos retrospectivos separados e publicações em periódicos internacionais, não sendo necessário um estudo prospectivo multicêntrico. E, preferencialmente, deve possuir aprovação ou licença para uso e comercialização em algum país.
- Ainda, corroborando com as referências, Calais et al., (2019) 4 e Hofman et al., (2018) 5, estão conduzindo dois estudos prospectivos randomizados fase 3 para pacientes com câncer de próstata, utilizando o 68Ga-PSMA PET/CT no planejamento radioterápico, uma vez que o radiofármaco é altamente específico e sensível para o diagnóstico e detecção de lesões referentes ao câncer de próstata. Além disso, Fendler et al., (2019) 6, conclui em seu estudo que o PET/CT com 68GA-PSMA possui pouco ou nenhum efeito adverso, riscos mínimos e permite uma melhor seleção dos pacientes e identificação da doença.
- Por fim, recentemente foi aprovado, pela Agência Norte Americana de Alimentos e Medicamentos, FDA, o primeiro registro do radiofármaco Ga68- PSMA-11, indicado para um diagnóstico precoce de pacientes com metástases e recidivas bioquímicas relacionadas ao câncer de próstata. Foram conduzidos dois estudos clínicos prospectivos, totalizando 960 o número de homens que receberam uma dose do respectivo radiofármaco. Ainda, um dado importante a ser ressaltado, é que nenhuma reação adversa grave foi encontrada, sendo os eventos mais comumente relatados pelos pacientes: náusea, diarreia e tontura.

A GGREC pondera que, em 2ª instância, são trazidas as mesmas alegações da primeira instância sem nenhum dado complementar. Ocorre que, o inciso I, do art. 23, da RDC nº 64/2009, é claro ao exigir estudos clínicos de fase I, II e III realizados com o produto objeto de registro, não deixando margem para interpretação diversa, principalmente quanto à aceitação de dados de literatura. Vejamos:

Seção III

Relatório Clínico de Eficácia e Segurança

Art. 23. Para os Medicamentos Radiofármacos Novos ou Inovadores, a fim de se comprovar a eficácia terapêutica e segurança do produto, o proponente deve apresentar:

I - relatório de Ensaios Clínicos contendo estudos clínicos de fase I, II e III realizados com o produto que é objeto do registro, acompanhados de referências bibliográficas quando disponíveis, podendo a Anvisa rever os dados dos estudos clínicos fase III para averiguar se as amostras e as diferenças de resultados entre os grupos que receberam diferentes intervenções foram suficientes para a obtenção de significância estatística e clínico-epidemiológica. Os estudos clínicos devem atender os requisitos de acurácia, especificidade e sensibilidade para os radiofármacos diagnósticos conforme Anexo II.

Ademais, a GGREC ponderou que os dados de literatura, nos termos do guia mencionado pela empresa, elaborado pela Sociedade de Medicina Nuclear e Imagem Molecular (SNMMI), somente poderiam servir como comprovação de eficácia para estudos de fase III, restando, portanto, sem apresentação, os estudos de fase I e II.

Por fim, sobre a questão de **falta de razoabilidade e proporcionalidade** por parte da área técnica da Anvisa ao indeferir a referida solicitação de registro sem a emissão de uma nova exigência técnica, a GGREC aludiu ter restando claro que a recorrente deixou de apresentar Estudos Clínicos e a Validação de Processo Produtivo, documentos estes, que já deveriam constar da instrução inicial do processo de registro do medicamento; e também não enviou, de maneira satisfatória, os estudos de estabilidade. Ainda assim, foi oportunizada à empresa a adequação do processo, não cabendo, portanto, a evocação dos princípios da razoabilidade e proporcionalidade trazidos nos argumentos da empresa. Acrescentou ainda que, nem mesmo em fase de recurso, a recorrente conseguiu enviar os documentos necessários à comprovação de adequação do processo de registro do seu produto. Ressaltou que a Resolução RDC nº 64/2009 já vigora há mais de dez anos, não sendo surpresa a necessidade de apresentação dos documentos citados no Ofício de Indeferimento. Por isso, entende-se que não caberia a emissão de mais uma exigência técnica, e que não restou à área técnica outra alternativa, senão o indeferimento do pleito.

Portanto, somente o item sobre Certificado de Boas Práticas de Fabricação havia sido considerado como superado por meio do Voto nº 225/2020 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, não cabendo juízo de retratação em 2ª instância.

Acrescenta-se ainda que, diante da publicação da pauta da 19ª. Reunião Ordinária Pública da Diretoria Colegiada desta Anvisa, de 29/09/2021, em que o referido recurso seria julgado, a empresa MJM Produtos Farmacêuticos de Radioproteção Ltda enviou sustentação oral discorrendo sobre as questões técnicas da doença no Brasil e no mundo; destacou a importância do produto no uso em pacientes com câncer de próstata e detecção de metástase, sendo considerado o “padrão-ouro” para esta finalidade; bem como o fato de o produto ser fabricado em planta certificada com a Boas Práticas de Fabricação aderente a todas normativas para fabricação de medicamentos estéreis. Ao final solicitou que na análise do recurso do registro fosse considerado o iminente desabastecimento de radiofármacos e radioisótopos no país, e o grande impacto na saúde

pública e na população brasileira, especificamente, a população masculina acometida pelo câncer de próstata, cujo diagnóstico antecipado facilitará no tratamento da doença e aumentará a chance de recuperação.

Também, a Anvisa recebeu a Carta 0031/2021, pela qual a Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN) manifesta seu apoio ao pleito da MJM Produtos Farmacêuticos e de Radioproteção Ltda, referente ao registro do produto RPH PROSTAPET (kit PSMA-Ga68), após tomar conhecimento da Pauta da ROP nº 19/2021, em que o produto havia sido incluído inicialmente. Assim, descreveu que:

- Ressalta a importância do referido produto no diagnóstico e manejo de pacientes com câncer de próstata, metodologia já utilizada em diversos países e que demonstra sensibilidade aproximadamente 50% maior do que exames convencionais de imagem.
- A sociedade nunca recebeu queixa ou relato de problemas relacionados à administração deste produto quando em uso ainda em caráter de excepcionalidade pela comunidade de médicos nucleares brasileiros, e que a suspensão abrupta da licença de uso poderá resultar no desabastecimento deste medicamento de grande importância para o país, vez que o PSMA-Ga68 é o principal produto utilizado hoje, no mundo, para o diagnóstico de pacientes com câncer de próstata e detecção de metástases, que é fornecido no Brasil, pela empresa MJM PRODUTOS FARMACÊUTICOS E DE RADIOPROTEÇÃO LTDA.
- Reconhece não só a importância do referido produto, mas sua qualidade, eficácia e segurança para comercialização no Brasil até o presente momento, posto que já é largamente utilizado pelos serviços de medicina nuclear e por hospitais de todo o país, e que o atual momento de crise no abastecimento de insumos destinados à Medicina Nuclear que vem ocorrendo nas últimas semanas no País, poderia somar-se à perda de mais um material de uso diagnóstico, com consequentes prejuízos adicionais à população brasileira; e
- Se for possível, estender o tempo para que a referida empresa entregue as pendências e exigências solicitadas sem que haja descontinuidade do uso do medicamento, entendemos que seria de menor impacto aos pacientes por nós assistidos.

Do exposto até aqui, observa-se que além dos aspectos técnicos debatidos ao longo do processo de recurso do produto RPH PROSTAPET, a empresa a MJM Produtos Farmacêuticos e de Radioproteção Ltda e a Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear trouxeram o argumento do desabastecimento como um ponto que deveria ser observado pela Diretoria Colegiada da Anvisa no bojo da análise do presente recurso.

De fato, a questão envolvendo o desabastecimento de medicamentos radiofármacos no país tomou a cena nos últimos meses e, à parte dos motivos que desencadearam essa questão, o fato é que a Anvisa, na sua missão de promover a proteger a saúde da população, editou a RDC Nº 567, DE 29 DE SETEMBRO DE 2021, que dispõe sobre os critérios e procedimentos temporários e excepcionais para importação deradiofármacos industrializados constantes na Instrução Normativa nº 81, de 16 de dezembro de 2020, e suas atualizações, em virtude do risco de desabastecimento em território nacional.

Quando o risco de desabastecimento coloca a vida da população em perigo, a Anvisa não pode negar a sua missão de promover a proteção da saúde da população, no caso em específico, os pacientes com câncer de próstata, que é o segundo câncer mais frequente em homens no mundo. No caso do Brasil, o câncer de próstata é o tipo mais comum de câncer entre a população masculina, à exceção do câncer de pele não melanoma, representando 29% dos diagnósticos da doença no país, segundo a Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil, do Instituto Nacional do Câncer (INCA). O referido

estudo aponta para 65.840 novos casos de câncer de próstata para cada ano do triênio 2020-2022, o que corresponde a um risco estimado de 62,95 casos novos a cada 100 mil homens<sup>1</sup>, mas quando diagnosticado inicialmente é considerado de bom prognóstico. Aproximadamente 100% dos homens com diagnóstico inicial são considerados livres de doença em cinco anos após o tratamento. Porém, quando não tratada é uma doença potencialmente fatal<sup>2</sup>.

Esse contexto traz algumas reflexões quanto aos aspectos técnicos relacionados ao medicamento RPH PROSTAPET, especificamente quanto à ausência de estudos clínicos completos realizados com o produto objeto de avaliação, uma vez que, conforme exposto pela própria área técnica, em seu parecer de indeferimento, há de se considerar que os dados apresentados e a documentação clínica fornecida na forma de publicações em revistas indexadas, o produto se mostra promissor em proporcionar um diagnóstico preciso e precoce se comparado às tecnologias disponíveis.

Ademais, atualmente, o produto já se encontra registrado em autoridade sanitária reconhecida pela Anvisa, no caso, a Agência Norte Americana de Alimentos e Medicamentos (Food and Drug Administration – FDA), que aprovou o primeiro medicamento para imagens de tomografia por emissão de pósitrons (PET) de lesões positivas de antígeno de membrana específico da próstata (PSMA), o Gálio 68 PSMA-11 em 1º de dezembro de 2020<sup>3</sup>, diferentemente do cenário quando o produto foi avaliado pela área de medicamentos da Anvisa.

Segundo a FDA a segurança e eficácia do Ga 68 PSMA-11 foram avaliadas em dois ensaios clínicos prospectivos com um total de 960 homens com câncer de próstata, que receberam cada um uma injeção deste medicamento, cujas reações adversas mais comuns ao Ga 68 PSMA-11 foram náuseas, diarreia e tonturas. A indicação aprovada pela FDA foi para pacientes com suspeita de metástase de câncer de próstata que são potencialmente curáveis por cirurgia ou radioterapia. Também foi indicado para pacientes com suspeita de recorrência de câncer de próstata com base em níveis elevados de antígeno específico da próstata (PSA)<sup>4</sup>.

Destaque-se que o Gálio 68 é um dos mais antigos radionuclídeos emissores de pósitrons a ser utilizado em Medicina Nuclear, datando do início dos anos 1960, e é de grande utilidade para exames de imagem empregando a tecnologia de tomografia por emissão de pósitrons (PET)<sup>5</sup>. Além disso, a utilização do Gálio-68 representa um avanço para as imagens PET porque pode ser obtido a partir de geradores de radionuclídeos e não é necessário que haja ciclotron próximo ao local, o que permite uma disponibilidade imediata do produto<sup>6</sup>.

A tecnologia PET oferece imagens de melhor resolução e dados precisos de concentração de radioatividade, o que é essencial para que o objetivo de acompanhar a resposta tumoral durante a terapia seja alcançado, em contraponto aos limites dos métodos convencionais como o rastreamento do câncer de próstata por meio da avaliação do nível do antígeno específico da próstata (PSA), e ao diagnóstico por imagens: tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (MRI) e varreduras ósseas<sup>6</sup>, métodos comumente usados para obter imagens de pacientes com câncer de próstata, mas, cuja abordagem são limitadas na detecção de lesões de câncer de próstata<sup>4</sup>.

Portanto, a aprovação do Ga 68 PSMA-11 pelo FDA refere-se à primeira droga para imagens de tomografia por emissão de pósitrons de lesões positivas de antígeno prostático específico de membrana (PSMA) em homens com câncer de próstata, o que é pretendido no caso da solicitação do registro do RPH PROSTAPET da empresa MJM no Brasil, kit de reagentes composto por 11 frascos que passam por módulo de síntese

juntamente com o eluato de Ga-68, originando o produto final para uso no paciente, a ser realizado nos serviços de medicina nuclear - SMN.

Essa tecnologia está disponível aos brasileiros atualmente por meio da autorização de Solicitação de Excepcionalidade da empresa MJM Produtos Farmacêuticos e de Radioproteção Ltda., para venda do produto Kit RPHPROSTAPET (HBEDPSMA-Ga68), a qual ocorreu no ano de 2020 e foi deliberada pela Diretoria Colegiada por meio do Circuito Deliberativo – CD\_DN 467/2020.

No âmbito dessa decisão, foi considerado que as normas com os requisitos mínimos para o registro de radiofármacos no país, estava desatualizada, dificultando a regulação dessa classe de medicamentos no Brasil, cuja revisão tinha o intuito de dar clareza regulatória, flexibilizar os requisitos regulatórios e melhorar o acesso à população para uma gama maior de radiofármacos dentro de um cenário devidamente regulamentado.

Atualmente, o registro, a notificação, a importação e o controle de qualidade de radiofármacos são regulamentados pela RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 451, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2020, mas ainda assim, não abarcou adequadamente os produtos marcados com Gálio-68 e os radiofármacos que utilizam acelerador de partículas (ciclotron), não viabilizou a inserção do produto na lista de radiofármacos passíveis de apresentação de dados de literatura, e tampouco foi concebida simplificação do processo de registro sanitário desses produtos.

É certo que a Anvisa atua na qualidade, segurança e eficácia dos produtos por ela aprovados, mas neste contexto de desabastecimento o cenário deve ser avaliado com maior amplitude e considerando, inclusive, a singularidade e particularidade do caso, ou seja:

- Trata-se de produto novo destinado ao diagnóstico de câncer de próstata bem como de metástases e recidivas bioquímicas;
- A imagem do antígeno de membrana específico da próstata (PSMA) tornou-se uma ferramenta importante para o tratamento de pacientes com câncer de próstata recorrente;
- O câncer de próstata é uma das principais causas de morbidade e morte em homens no mundo ocidental e é o segundo tipo de mais comum nos homens em todo o mundo, e o mais frequente em homens no Brasil, à exceção do câncer de pele não melanoma;
- As ferramentas de rastreamento do câncer de próstata permanecem limitadas, principalmente por meio da avaliação do nível do antígeno específico da próstata (PSA);
- As varreduras de tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (MRI) e varreduras ósseas, embora sejam métodos convencionais comumente usados para obter imagens de pacientes com câncer de próstata, são limitadas na detecção de lesões de câncer de próstata;
- A aprovação pela Food and Drug Administration – FDA do primeiro medicamento para imagens de tomografia por emissão de pósitrons (PET) de lesões positivas de antígeno de membrana específico da próstata (PSMA), em 1º de dezembro de 2020, o Ga 68 PSMA-11;
- A indicação aprovada pela FDA foi para pacientes com suspeita de metástase de câncer de próstata que são potencialmente curáveis por cirurgia ou radioterapia. Também foi indicado para pacientes com suspeita de recorrência de câncer de próstata com base em níveis elevados de antígeno específico da próstata



(PSA);

- A avaliação de segurança e eficácia pelo FDA do Ga 68 PSMA-11, avaliadas em dois ensaios clínicos prospectivos com um total de 960 homens com câncer de próstata, e as reações adversas mais comuns ao Ga 68 PSMA-11: náuseas, diarreia e tonturas;
- A importância do medicamento para diagnóstico precoce e avaliações precisas de câncer de próstata, cujo diagnóstico precoce e preciso salvam vidas;
- A certificação com CBPF da empresa a MJM PRODUTOS FARMACÊUTICOS E DE RADIOPROTEÇÃO LTDA, por meio da Resolução-RE N° 353, de 5 de fevereiro de 2020, para Produtos estéreis: Pós Liofilizados e Soluções Parenterais de Pequeno Volume (com esterilização terminal);
- O uso do medicamento no Brasil por meio de importação excepcional; e
- A edição da RDC N° 567/2021, que dispõe sobre os critérios e procedimentos temporários e excepcionais para importação de radiofármacos industrializados constantes na IN n° 81/2020.

Neste Contexto, de forma excepcional e extraordinariamente, proponho que seja considerado o registro na USFDA, os dados da literatura científica para a tomada de decisão do registro, devendo também a GGMed ampliar a discussão com a Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN), Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), e o Instituto Nacional do Câncer (Inca), frente a um cenário de regularização internacional deste produto, resguardadas as condições mínimas de segurança e qualidade do produto, inclusive o monitoramento do seu uso.

Também, entende-se ser conveniente dar oportunidade para que a empresa apresente mais dados, além de apresentar estratégias de acompanhamento dos pacientes e estudos prospectivos.

Além disso, entende-se ser prioritária a avaliação desse registro junto à Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO).

Por fim, oportuno dizer que, em reunião realizada com a MJM Produtos Farmacêuticos e de Radioproteção Ltda, em 09 de novembro de 2021, a empresa pontuou que realizou o protocolo de novo pedido de Registro Radiofármaco Novo para o produto, em 13 de outubro de 2021, sob o expediente n° 4064726/21-9, processo n° 25351.527587/2021-83. Os representantes da empresa reforçaram que se trata de mesmo insumo farmacêutico, mesma propriedade diagnóstica e tendo como único e favorável diferencial a apresentação do produto, que terá 3 frascos, proporcionando uma melhor adesão ao medicamento principalmente no que se refere à segurança do manuseio e preparo do mesmo, já que minimiza a exposição radioativa ao técnico responsável pelo manuseio.

Neste sentido, considerando esse novo protocolo de registro, entendo ainda ser necessário a priorização desse novo pedido, tendo em conta o já mencionado cenário de desabastecimento existente atualmente no país, nos termos do Art. 7º, da resolução RDC n°204, de 27 de dezembro de 2017, o qual destaco abaixo:

Art. 7º Além dos critérios estabelecidos nos arts. 3º e 4º, a Anvisa poderá classificar como prioritárias as petições de registro e pós-registro de medicamentos de venda sob prescrição médica, quando ficar configurado o risco de desabastecimento do mercado com impacto para saúde pública.

### 3. Voto

De todo o exposto, VOTO por CONHECER e DAR PROVIMENTO ao recurso interposto pela empresa MJM Produtos Farmacêuticos e de Radioproteção Ltda quanto à Petição de Registro de Medicamento Radiofármaco NOVO componente não radioativo para marcação, radiofármaco RPH PROSTAPET, sob o expediente nº. 1036771/21-1, devendo o processo de registro ser reaberto com prioridade e oportunizado à empresa a complementação de informações nos termos descritos neste voto.

Reforço que, diante do cenário de desabastecimento, torna-se imprescindível a classificação como prioritária da petição de Registro Radiofármaco Novo, protocolada em 13/10/2021, sob o expediente nº 4064726/21-9, processo nº 25351.527587/2021-83, nos termos do Art. 7º, da resolução RDC nº204, de 27 de dezembro de 2017.

#### Referências:

- [1] Brasil (2019). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em 03/11/2021.
- [2] LAIS FERNANDA ALCARDE (2016). ESTUDO DE RADIOMARCAÇÃO COM GÁLIO-68 DO INIBIDOR DE PSMA BASEADO EM UREIA – AVALIAÇÃO COMPARATIVA DE MÉTODO AUTOMATIZADO E NÃO AUTOMATIZADO. Tese de Mestrado apresentada ao INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES Autarquia associada à Universidade de São Paulo. Disponível em [http://pelicano.ipen.br/PosG30/TextoCompleto/Lais%20Fernanda%20Alcarde\\_M.pdf](http://pelicano.ipen.br/PosG30/TextoCompleto/Lais%20Fernanda%20Alcarde_M.pdf)
- [3] U.S. Food & Drug Administration (2020), Novel Drug Approvals for 2020, disponível em <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varApplNo=212642>
- [4] U.S. Food & Drug Administration (2020). FDA Approves First PSMA-Targeted PET Imaging Drug for Men with Prostate Cancer. Disponível em <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-psma-targeted-pet-imaging-drug-men-prostate-cancer>
- [5] Banerjee SR, Pomper MG (2013). Clinical applications of Gallium-68. *Appl Radiat Isot.* 2013;76:2-13. doi:10.1016/j.apradiso.2013.01.039, disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3664132/>.
- [6] Patrícia Machado Nabinger (2015), DESENVOLVIMENTO DA FORMULAÇÃO DE UM KIT LIOFILIZADO DE DOTATOC PARA MARCAÇÃO COM GÁLIO-68 PARA DIAGNÓSTICO EM TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Farmacêutica Mestrado Profissional. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2015. Disponível em <https://tede2.pucrs.br/tede2/bitstream/tede/6154/2/470623%20-%20Texto%20Parcial.pdf>



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 10/11/2021, às 11:23, 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](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 **1665417** e o código CRC **BACE4EF8**.