

VOTO Nº 176/2022/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA

ROP 07/2022, ITEM DE PAUTA 3.1.1.8

Processo Datavisa nº: 25351.381375/2015-90

Expediente nº: 2871992/21-5

Empresa: MJM PRODUTOS FARMACEUTICOS E DE RADIOPROTEÇÃO LTDA

CNPJ: 04.891.262/0001-44

Medicamento: RPHDOTATOC (pó liófilo para solução injetável)

Assunto da Petição: Recurso Administrativo.

Pedido de registro indeferido por ausência de documentação solicitada em exigência. Documentação apresentada em fase recursal. Aceitação de parte dos documentos apresentados em recurso. Alteração da legislação vigente. Necessidade de reanálise. Voto por CONHECER e DAR PROVIMENTO ao recurso, com retorno da petição à área técnica para reanálise.

Relator: Antonio Barra Torres.

I - RELATÓRIO

1. Trata-se de recurso interposto pela empresa MJM Produtos Farmacêuticos e de Radioproteção Ltda., em face da deliberação da Gerência-Geral de Recursos, na Sessão de Julgamento Ordinária nº 21, realizada no dia 23 de junho de 2021, que decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 107/2021 – CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, conforme aresto nº 1.347, publicado em 24/06/2021.
2. Em 18/06/2015 a empresa protocolou o pedido do Registro de Medicamento Radiofármaco componente não radioativo para marcação.
3. Após análise, foram exaradas duas exigências.
4. Em 20/04/2020 foi publicado, por meio da Resolução - RE nº 1.136 de 16/04/2020, o indeferimento do Registro de Medicamento Radiofármaco componente não radioativo para marcação.
5. Em 20/04/2020 a GPBIO enviou o Ofício eletrônico nº 1162439206, informando sobre os motivos de indeferimento, o qual foi visualizado pela empresa nesse mesmo dia.
6. Em 19/11/2020, a empresa interpôs Recurso Administrativo, sob o expediente nº 4081908/20-6, contra o indeferimento do Registro de Medicamento Radiofármaco componente não radioativo para marcação.
7. Em 22/06/2021 a empresa participou de reunião com a CRES1 por meio da Audiência nº 43964.
8. Em Sessão de Julgamento Ordinária nº 21, realizada no dia 23 de junho de 2021, a GGREC decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 107/2021 -

CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, conforme aresto nº 1.347, publicado em 24/06/2021.

9. Em 24/06/2021 foi enviado o Ofício Eletrônico nº 2451367219, informando à recorrente da decisão proferida em 1ª instância, o qual foi lido pela empresa no dia seguinte, ou seja, em 25/06/2021.
10. Em 23/07/2021 a Recorrente protocolou o presente recurso de 2ª instância, sob o nº de expediente 2871992/21-5.

II - DA ADMISSIBILIDADE DO RECURSO

11. Nos termos do art. 6º da Resolução - RDC nº 266/2019, são pressupostos objetivos de admissibilidade dos recursos, a previsão legal, a observância das formalidades legais e a tempestividade e pressupostos subjetivos de admissibilidade, a legitimidade e o interesse jurídico.
12. Quanto à tempestividade, dispõe o art. 8º da Resolução - RDC nº 266/2019, que o recurso poderá ser interposto no prazo de 30 (trinta) dias, contados da intimação do interessado. Portanto, considerando que a recorrente tomou conhecimento dos motivos da decisão em 25/06/2021, por meio do Ofício nº 2451367219, e que protocolou o presente recurso em 23/07/2021, conclui-se que o recurso em tela é tempestivo.
13. Além disso, verificam-se as demais condições para prosseguimento do feito, visto que o recurso tem previsão legal, foi interposto perante o órgão competente, a Anvisa, por pessoa legitimada, não tendo havido o exaurimento da esfera administrativa e estando presente, por fim, o interesse jurídico.
14. Portanto, constata-se que foram preenchidos todos os pressupostos para o prosseguimento do pleito, conforme disposto no art. 6º da Resolução - RDC nº 266/2019, o presente recurso administrativo merece ser CONHECIDO, procedendo à análise do mérito.

III - DO INDEFERIMENTO

15. Segue abaixo transcrição do indeferimento:

Após avaliação da referida solicitação de registro e de seu cumprimento de exigência (expediente: 0623313/19-9) a empresa falhou em cumprir as exigências técnicas, descumprindo o Art. 11 da RDC 204/2005. Foram verificadas as seguintes irregularidades:

Após avaliação das justificativas apresentadas pela empresa para os itens de 2, 3 e 4 da exigência 0136757/19-9, entende-se que a formalidade do ato administrativo do peticionamento pós registro não seria obrigatório, no entanto, a apresentação da documentação técnica na forma de aditamento processual sim. A documentação técnica comprobatória é essencial para comprovar a segurança, eficácia e qualidade de um medicamento. Dessa forma, a empresa não enviou metodologia analítica validada para os ensaios do princípio ativo do produto, em desacordo com o inciso IX do artigo 31 da RDC 64/2009. Também não foi enviado estudo de estabilidade concluído e aprovado, em desacordo com inciso III do artigo 33 da RDC 64/2009.

Os dados de literatura enviados para demonstrar a eficácia e segurança do produto ao uso que se destina não possuem referência direta ao produto comercializado pela empresa e objeto deste pedido de registro. Os dados são genéricos, falhando em comprovar os requisitos necessários para uma apreciação do enquadramento nos requisitos técnicos científicos para as Fases 1, 2 e 3 de um estudo clínico. Não existindo nem ao menos dados de literatura que comprovem a eficácia e segurança do produto em questão, não é possível aceitar um estudo clínico Fase IV sem antes existir um estudo clínico formalmente conduzido para as demais fases. Dessa forma, a empresa falhou em comprovar o cumprimento do Artigo 23 da RDC 64/2009.

Quanto ao não cumprimento dos requisitos contidos na farmacopeia europeia 9.0, referentes a ausência do teste de identificação A, conclui-se que o posicionamento da empresa não é satisfatório, uma vez que os ensaios farmacopeicos devem ser realizados de forma integral. Dessa forma, a empresa falhou em comprovar que a metodologia analítica para o(s) ensaio(s) de Teste de Identificação A está validada, em desacordo

com o inciso X (a) do artigo 31 da RDC 64/2009. Também falhou em comprovar que os estudos de estabilidade foram executados em conformidade com a legislação atual, em desacordo com o inciso III do artigo 33 da RDC 64/2009.

Quanto ao relatório de produção e controle com dados baseados em validação de processo, este item foi considerado como não cumprido. Cronogramas não são aceitos como cumprimento de exigência. Dessa forma, a empresa falhou em comprovar que o processo produtivo está validado, em desacordo com o inciso X (a) do artigo 31 da RDC 64/2009.

Quanto aos ensaios que deverão ser conduzidos pelo fabricante e detentor do registro para o controle de qualidade do RPHDOTATOC, de forma a atender completamente a monografia do produto, consideramos a resposta da empresa insatisfatória. Cronogramas não são aceitos como cumprimento de exigência. Dessa forma, a empresa falhou em comprovar que as metodologias analíticas para todos os testes utilizados no controle de qualidade do produto estão validadas, em desacordo com o inciso X (a) do artigo 31 da RDC 64/2009.

Com relação aos itens 28, 29 e 30 da exigência 0136757/19-9, a GPBIO entende que, quanto ao prazo de validade do frasco P, a resposta da empresa não foi satisfatória. Cronogramas não são aceitos como cumprimento de exigência. Dessa forma, a empresa falhou em comprovar que os estudos de estabilidade foram executados em conformidade com a legislação atual, em desacordo com o inciso III do artigo 33 da RDC 64/2009.

IV - DA DECISÃO DA GGREC

16. A GGREC decidiu por Conhecer e Negar Provimento ao Recurso de 1ª instância, mantendo-se o indeferimento proferido pela área técnica.

V - ALEGAÇÕES DA EMPRESA

17. A Recorrente apresentou Recurso Administrativo comprovando que todos os pontos abordados no ofício de indeferimento foram atendidos por meio do cumprimento da exigência veiculada pela Notificação nº 0136757/19-9, tendo restado aclarando todas as peculiaridades inerentes ao processo de registro do medicamento RPHDOTATOC, o que seria suficiente para preencher todas as lacunas eventualmente abertas a respeito do tema.
18. Ao analisar o Recurso Administrativo, no entanto, a Gerência Geral de Recursos negou provimento ao Recurso, nos seguintes termos:

RECURSO ADMINISTRATIVO. REGISTRO. MEDICAMENTO RADIOFÁRMACO. INDEFERIMENTO. VALIDAÇÃO ANALÍTICA. PRINCÍPIO ATIVO. PRODUTO ACABADO. SEGURANÇA E EFICÁCIA. VALIDAÇÃO DE PROCESSO PRODUTIVO. CONTROLE DE QUALIDADE. ESTUDO DE ESTABILIDADE DO PRODUTO ACABADO. 1. O deferimento do pedido de registro de medicamento radiofármaco depende da satisfatoriedade dos estudos, apresentados em fase de análise, relacionados à Validação da metodologia analítica para os ensaios do princípio ativo do produto; aos estudos para comprovação da eficácia e segurança; à Validação do processo produtivo; aos testes do Controle de qualidade do medicamento e aos Estudos de estabilidade executados em conformidade com a legislação. Incisos IX e X do art. 31; inciso III do art. 33 e art. 23 da RDC 64/2009. 2. O não cumprimento das exigências técnicas enseja no indeferimento do pedido de registro. Art. 11 da RDC 204/2005. CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO. Área responsável pelo indeferimento: GGMED

19. Segundo a r. decisão proferida pela Gerência Geral de Recursos, houve uma (i) insatisfatoriedade da Validação de metodologia analítica para os ensaios do princípio ativo e dos estudos de estabilidade não enviados; (ii) envio tardio de dados de literatura enviados para demonstrar a eficácia e segurança do produto; (iii) da não comprovação da validação do processo produtivo pelo envio posterior da documentação; (iv) da não comprovação tempestiva da validação de todos os testes utilizados no controle de qualidade do produto e (v) da inadequação dos estudos de estabilidade executados para o

frasco P.

20. Como se vê, o principal motivo do indeferimento do Registro não é a ausência de comprovação da eficácia e segurança do produto, mas sim a entrega extemporânea da documentação que comprova a sua eficácia. Em verdade, a entrega extemporânea não deveria ser motivo, dada a importância do radiofármaco em questão, bem como vedação ao excesso de formalidade, em detrimento ao Direito da Saúde, previsto constitucionalmente para os cidadãos brasileiros, razão pela qual necessário que se dê provimento ao recurso para deferir o registro do medicamento ou, no mínimo, anular as r. decisões proferidas para determinar que a área técnica analise todos os documentos apresentados. Senão vejamos.
21. Como dito anteriormente, o RPHDOTATOC constitui em um medicamento radiofármaco indicado para o diagnóstico de pacientes com tumores neuroendócrinos.
22. Como se sabe, os radiofármacos são substâncias radioativas que são utilizados no diagnóstico e tratamento de pacientes sem oferecer efeitos colaterais, em geral.
23. O DOTATOC vem sendo amplamente utilizado no diagnóstico de tumores neuroendócrinos, em razão da sua capacidade de captação do peptídeo radiomarcado inclusive em lesões menores. Destaca-se que: o DOTATOC foi capaz de identificar lesões metastáticas que não podem ser identificadas com nenhuma outra modalidade de diagnóstico por imagem. Fazendo parte, dessa forma, do arsenal de diagnóstico da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica *“A imagem 68Ga PET-TC, que usa um radiofármaco com afinidade ao receptor de somatostatina, é superior ao 99Tc SPECT/TC7 ou 111In SPECT/TC8 na detecção de tumores neuroendócrinos, tanto primário como metástases, e deve ser realizada em pacientes com tumores bem diferenciados.”*
24. Vê-se, portanto, que o produto químico aqui debatido é de extrema importância para o diagnóstico de doenças graves que levam diversas pessoas à morte, caso não diagnosticadas a tempo de um tratamento, com a vantagem de ser menos invasivo.
25. Tanto isto é verdade, que a Recorrente traz a esta Diretoria Colegiada uma lista dos compradores do RPHDOTATOC, incluindo instituições de suma importância para a medicina brasileira, como a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e Santa Casa de Misericórdia da Bahia.
26. Nota-se, Prezados Julgadores, que o número de kits fornecidos comprova grande relevância que o exame com o produto tem para os enfermos.
27. É sob este aspecto, considerando a extrema importância deste produto e sua utilidade para a sociedade brasileira que o pedido de registro deve ser analisado e considerado, sempre levando em consideração a necessidade do paciente.
28. Em que pese o costumeiro acerto empregado por esta Douta Agência, nos mais variados casos submetidos ao seu crivo, a decisão proferida especificamente neste processo merece ser revista e reformada, como medida salutar. Vejamos.
29. Como visto anteriormente, os motivos de indeferimento do registro do RPHDOTATOC, foram baseados, em sua maioria, envio intempestivo dos documentos que comprovam a segurança e eficácia do produto.

2.4.7. Considerações finais.

Depreende-se que o indeferimento não foi revisto pelos motivos que se seguem, resumidamente:

a) A empresa não enviou, de maneira satisfatória, em fase de análise, a Validação da metodologia analítica para os ensaios do princípio ativo do produto, deixando de atender o previsto no Inciso IX do art. 31 da RDC 64/2009;

b) Os estudos apresentados pela empresa para comprovação da eficácia e segurança não foram realizados com o produto objeto do registro, de modo que, o referido estudo, resta pendente, não atendendo, portanto, ao disposto no art. 23 da RDC 64/2009;

c) Em fase de análise não foi apresentada a requerida Validação do processo produtivo,

em desatenção ao Inciso X (a), do art. 31, da RDC 64/2009;

d) A empresa não realizou todos os testes do Controle de qualidade do medicamento em fase de análise, não havendo o cumprimento pleno do Inciso X (a), do art. 31, da RDC 64/2009 e

e) Os estudos de estabilidade para o frasco P não foram executados em conformidade com a legislação, não atendendo ao disposto no Inciso III, do art. 33 da RDC 64/2009.

30. Inicialmente, é necessário esclarecer que em 14/02/2019, esta Agência Reguladora enviou à Recorrente exigências acerca do pedido de registro de medicamento com 38 itens.
31. Referida nota de exigência foi devidamente cumprida pela Recorrente com a juntada de diversos documentos que responderam integralmente todas às exigências feitas, demonstrando, dentre outras coisas, a eficácia, segurança, qualidade do produto, com a apresentação de relatórios gerais, identificação, informativos, certificados, esclarecimentos, etc.
32. É evidente que, considerando a riqueza de informações para atender aos 38 itens de exigência, haveria a possibilidade de entendimento de que alguns itens possam não ter efetivamente sido comprovados, em razão da quantidade.
33. Portanto, considerando que foram apresentados diversos outros documentos com indícios da eficácia e segurança do produto, somada à importância do produto, inclusive para combater o excesso de formalismo, era dever da área técnica, não indeferir o produto, mas sim emitir nova nota de exigência. E é justamente por isto que a Recorrente apresentou junto com o Recurso vários documentos complementares que comprovam a eficácia e segurança do medicamento.
34. Repita-se, porque necessário, o medicamento aqui discutido é de suma importância para a preservação da saúde humana, em razão da sua capacidade de diagnósticos de lesões que muitos outros meios não conseguem detectar e como se viu, utilizado amplamente por diversos setores de saúde do Brasil.
35. Em função disto, há diversos estudos e documentos sobre o produto, juntados aos autos que exigem uma detalhada análise. Ora, havendo então indícios da segurança e eficácia do produto e diante da importância de seu desempenho, em razão da necessidade de efetividade da jurisdição, esta Agência poderia emitir nova nota técnica para o cumprimento dos 6 itens que levaram ao indeferimento do produto.
36. Assim, era dever da Gerência Geral de Recurso acolher o recurso para determinar no mínimo que a Área técnica analisasse os documentos indicados, inclusive sob pena de violar o princípio da formalidade, princípio da razoabilidade e da eficiência.
37. Isto porque estes princípios são 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 nº 9.784, de 29 de janeiro de 1999.
38. Logo, a decisão ora combatida não deve prevalecer, sob pena de infringir aos princípios basilares que norteiam a Administração Pública, sempre com vistas à satisfação do interesse público.
39. Com efeito, a adoção dos referidos princípios tem como finalidade principal garantir regras básicas de conduta a serem observadas pelos órgãos que integram a Administração Pública, além de propiciar aos administrados um mínimo de segurança nas relações mantidas com as mencionadas entidades.
40. Conforme já explanado, o produto em voga não apresenta qualquer fator que lhe desabone ou coloque em discussão sua qualidade, eficácia e segurança, conforme comprovado na documentação anexada ao processo. Ora, como bem dito na própria decisão recorrida, a fase IV de testes do produto foi aprovada, comprovando a sua eficácia.
41. Além do mais, como já dito anteriormente, a importância do referido medicamento é reconhecida pela comunidade médica, de modo que o impedimento para sua manutenção

no mercado traz risco à população, principalmente porque é utilizado no diagnóstico de lesões que muitas vezes não são identificadas de outras formas.

42. Privar significativa parcela da população que usa e depende deste medicamento, que já se mostrou eficaz e seguro, contraria o Direito Constitucional à Vida e à Saúde.
43. Ainda, no caso em tela não se verifica razoabilidade e proporcionalidade entre a conduta da Recorrente (suposta ausência de pontuais informações que instruíram um pedido de registro de medicamento) e a decisão adotada pela autoridade pública (indeferimento do registro).
44. Logo, a decisão ora combatida se constitui em ato decisório desprovido de razoabilidade e proporcionalidade, confrontando também, o princípio da economicidade, na medida em que prolonga uma situação que poderia ser solucionada de forma mais simples e célere, por meio de uma nova exigência.
45. O excesso de formalismo não pode sufragar uma situação que é desvantajosa não para a Recorrente, mas para toda a população brasileira que deixará de ter acesso a um produto comprovadamente eficaz.
46. Com efeito, a adoção dos referidos princípios pela Administração Pública tem como finalidade principal garantir regras básicas de conduta a serem observadas pelos órgãos que a integram, além de propiciar aos administrados um mínimo de segurança nas relações mantidas com as mencionadas entidades.
47. Neste caso específico, tem-se que a ora petionária adotou todos os cuidados necessários para garantir o cumprimento da legislação sanitária em vigor. O envio posterior de documentos e estudos que comprova a segurança e a eficácia não pode simplesmente ser ignorado, mas demonstra que o radiofármaco é de extrema importância.
48. Aliás, esta situação demonstra sua boa-fé, presente em toda a relação estabelecida com esta Ilustre Agência Reguladora, o que não foi considerado no momento da decisão ora combatida. A Recorrente a todo momento apresentou diversos documentos e estudos comprovando a eficácia e segurança do produto.
49. Ora, Nobres Julgadores, com o advento do pressuposto geral da boa-fé na estrutura do ordenamento jurídico brasileiro, tem-se que adquire maior força e alcance as condutas dotadas de boas intenções, como foi o caso da MJM, que não se recusou em cumprir qualquer exigência direcionada à necessidade de encaminhamento ou suplementação de documentação/informação necessária a instrução do processo.
50. É por isso que não se verifica qualquer motivação plausível que justifique a tomada da medida de indeferimento do pleito da forma como foi realizada.
51. Sob todos os prismas que se observe, verifica-se que a empresa adotou todas as medidas e procedimentos necessários para a obtenção do registro do medicamento, agindo sempre de boa-fé e objetivando o fornecimento de um produto de qualidade e eficaz à população.
52. A legislação aplicável ao tema se mostra rigorosa e detalhista – e não haveria como ser diferente, dada a relevância do tema para a saúde da população -, de modo que esta situação também já demonstra a necessidade das empresas que atuam no ramo se atentarem aos critérios estabelecidos para o alcance das necessidades do consumidor, exatamente como ocorre no caso em tela.
53. Por esta razão, a decisão ora recorrida merece ser reformulada, com o objetivo de conceder o pleito da MJM, por se tratar de medida de mais lúdima Justiça, consubstanciado na Constituição Federal e diretrizes normativas nacionais, principalmente no que concerne aos princípios da boa-fé, razoabilidade, proporcionalidade, eficiência e economicidade processual.
54. Assim, diante de toda a documentação apresentada e todo o contexto de registro do medicamento, é comprovada a sua eficiência e segurança, além de efetiva preservação da saúde humana, razão pela qual necessária a reforma da decisão de indeferimento para (i) deferir o registro; ou caso não seja este o entendimento desta Douta Diretoria Colegiada

(ii) anular a decisão de indeferimento e determinar nova análise dos documentos pela área técnica.

55. Em relação à alegação de insatisfatoriedade da Validação de metodologia analítica para os ensaios do princípio ativo e dos estudos de estabilidade não enviados e da suposta inadequação dos estudos de estabilidade executados para o frasco P, houve o indeferimento do registro, pois a Recorrente não teria enviado os documentos de maneira satisfatória, pois anexou em fase recursal e não em fase de análise técnica.
56. Apesar do que foi informado no tópico anterior, foi requerido pela Recorrente a remessa dos autos para a área técnica para nova análise. A desconsideração dos documentos, no entanto, se mostra desarrazoado, desproporcional e um excesso de formalismo o que não se pode permitir. Isto por si só já autoriza o provimento do presente recurso para deferir o registro.
57. Não obstante, a apresentação da validação da metodologia analítica para doseamento do teor do ativo, a empresa informa que enviou, no cumprimento das notificações de exigência nº 0159190/18-8 e nº 0136757/19-9, o protocolo de validação (VALMET-043/00) e o relatório de validação (VALRF-146/00) do princípio ativo do fabricante ABX, respectivamente.
58. Dessa forma, não é correto inferir que a empresa não cumpriu com o inciso IX do artigo 31 da RDC 64/2009. A empresa, ainda, procedeu com uma nova validação de metodologia para o doseamento do ativo na matéria-prima e produto acabado, a fim de cumprir com o estabelecido pela RDC 166/17. O protocolo (PR-VAL-022) e relatório de validação (RE-VAL-022) que se encontram juntados aos autos, sob expediente n. 4081908206.
59. Ainda, quanto a este item, o protocolo de estudo de estabilidade do pó liofilizado (frasco P), conforme exigido em legislação vigente, realizado com o fabricante ABX, foi apresentado, no entanto, cabe neste momento, explicar os motivos pelos quais a empresa não os apresentou anteriormente, o que deve ser considerado:

a) Conforme informado no cumprimento da notificação nº 0136757/19-9, a empresa se comprometeu a iniciar os estudos em dezembro de 2019, devido às inúmeras adequações de metodologias analíticas presentes na monografia do produto da Farmacopeia Europeia, especialmente referente às impurezas, identificação e pureza radioquímica (PRQ) necessárias para a viabilização do estudo.

b) A empresa foi surpreendida pela quebra do contrato com o laboratório terceiro que executava as análises de PRQ e R-HPLC, as quais enviamos respectivas validações analíticas no cumprimento da exigência nº 0136757/19-9. Dessa forma, foi possível executar as novas validações das metodologias do produto acabado entre janeiro e fevereiro de 2020.

c) Soma-se ainda, o fato da parada das atividades de produção e controle de qualidade, para atender aos requerimentos da Vigilância Sanitária do Estado do Rio Grande do Sul (VISA-RS), no período de novembro a dezembro de 2019, o que levou ao atraso no cumprimento do cronograma.

d) Os lotes do produto kit RPHDOTATOC (liofilizado e soluções auxiliares) foram fabricados entre dez/2019 a fev/2020, no entanto, até a obtenção de todas as provas de controle de qualidade, estabilidade e submetê-las à r. Agência, a empresa, no intuito de realizar o aditamento de forma completa, por assim entender que seria melhor para conferência dessa r. Agência, foi surpreendida pela publicação em tela.

60. Por fim, ressaltamos que a empresa finalizou os estudos, e realizou o aditamento expediente n. 1847385217, anexando, além do estudo de estabilidade de longa duração concluído para o Frasco P, os estudos de estabilidades referentes às soluções auxiliares. Para uma melhor avaliação, os respectivos documentos estão presentes no anexo 01 do recurso.

61. Dessa forma, solicitamos a apreciação dos documentos ora anexados aos autos do processo.
62. Em relação aos dados de literatura enviados para demonstrar a eficácia e segurança do produto, afirmou a Gerência Geral de Recursos não ser possível analisar documentos apresentados em fase recursal, o que viola o princípio da proporcionalidade, razoabilidade e apresenta um excesso de formalismo que não pode prevalecer.
63. No entanto, ressalta-se que no cumprimento à respectiva exigência, foi enviado dados clínicos de um produto registrado que contém mesmo ativo e excipientes. Ainda, de modo a atualizar as respectivas informações, apresentou-se em recurso, estudos clínicos que possuem relação direta do produto objeto desse registro com medicamentos registrados em alguns países da Europa e nos Estados Unidos da América.
64. Com intuito de reforçar a segurança do medicamento, na ocasião do cumprimento da notificação de exigência nº 0136757/19-9, a empresa apresentou o relatório de farmacovigilância, cujos dados encontrados durante o período de 01.01.2018 a 31.12.2018, não revelaram nenhum evento adverso.
65. De modo a atualizar este estudo, de 2019 até o presente momento, foram vendidos cerca de 3600 kits de RPHDOTATOC e, considerando que o conteúdo de cada frasco pode ser administrado, em média, até 2 (dois) pacientes, chega-se a mais de 7200 usuários que fizeram uso do medicamento sem qualquer relato de farmacovigilância grave.
66. Corroborando com este fato, foi apresentado duas cartas, juntadas no recurso administrativo expediente n. 4081908/20-6, recebidas de estabelecimentos de saúde, declarando que não foram observadas reações adversas e as imagens obtidas no exame com o respectivo medicamento são de alta qualidade.
67. Através do aqui exposto, somando-se às informações já prestadas anteriormente, principalmente pelo fato de que produtos com moléculas análogas e semelhantes obtiveram a aprovação do FDA e EMA, mesmo não havendo estudos clínicos específicos, solicitamos que a ilustre Agência reconsidere este item.
68. Em relação à não comprovação da validação do processo produtivo, novamente, com relação a este ponto, deixou de reconhecer os documentos juntados em razão da juntada em fase de recurso, o que, como dito à saciedade, não merece prosperar.
69. O relatório final, incluindo as análises solicitadas na notificação de exigência nº 0136757/19-9: identificação, substâncias relacionadas e outras impurezas radioquímicas, conforme método do produto acabado e monografia farmacopeica. A não apresentação na época do cumprimento da respectiva exigência se deve aos mesmos motivos descritos anteriormente, mas ainda assim, devem ser considerados.
70. Logo, como se vê, a Recorrente juntou aos autos todos os documentos necessários para aprovação do registro do RPHDOTATOC e indeferir o registro apenas pela juntada extemporânea é medida equivocada, por violação aos princípios básicos da administração pública, como dito anteriormente.
71. Desta forma, requer-se seja conhecido e provido o presente recurso para determinar o registro do medicamento ou, em atendimento ao princípio da eventualidade, ao menos anular das decisões de indeferimento e determinar nova análise dos documentos, conforme fundamentação acima.
72. Diante de todo o exposto, requer a MJM que:

a) Seja recebido o presente recurso e submetido a reconsideração da Gerência Geral de Recursos, de forma a corrigir a decisão ora atacada, ante os fatos e documentos confirmativos do direito alegado, com a reconsideração da decisão ora recorrida para determinar o registro do medicamento ou anular o indeferimento e proceder com nova análise de documentos pela Área Técnica, considerando a sua importância para manutenção da saúde humana;

b) Caso a Gerência Geral de Recurso não entenda pela perfilhação do ato de reconsideração, o

presente RECURSO ADMINISTRATIVO seja recebido, conhecido, processado e integralmente provido, para o fim de reformular a decisão ora recorrida para, igualmente, deferir o requerimento para registro do medicamento RPHDOTATOC ou anular a decisão de indeferimento e determinar nova análise dos documentos pela respectiva área, por ser medida da mais lúdima justiça.

VI - ANÁLISE

73. Trata-se de pedido de registro de radiofármaco indicado para *“diagnóstico de tumores que expressam receptores de somatostatina, especialmente os de origem neuroendócrina, em tomografia de emissão de pósitrons (PET). Pode ser utilizado na localização de tumores primários e metástases distantes para estadiamento, seguimento de pacientes com doença já diagnosticada (reestadiamento), selecionar pacientes para terapia radionuclídica de receptores de peptídeo (PRRT), entre outros.”*
74. O indeferimento se deu em razão de a empresa não ter cumprido, satisfatoriamente, as exigências exaradas por meio da Notificação nº 0136757/19-9, descumprindo o art. 11 da Resolução - RDC nº 204/2005.
75. Vários documentos foram apresentados em fase recursal, no intuito de se suprir as deficiências do processo e de se cumprir as exigências exaradas.
76. No entanto, para alguns itens, não foram aceitos documentos apresentados em fase recursal por considerar que aquele não era o momento adequado para cumprimento das exigências e análise de documentação adicional, conforme relato a seguir.

Da ausência do teste de Identificação A previsto na Farmacopeia Europeia 9.0

77. A área técnica apontou, no ofício de indeferimento, que a empresa deixou de realizar teste de Identificação A, descrito na Farmacopeia Europeia 9.0.
78. Sobre este item de indeferimento, a recorrente, no Anexo 05 do recurso de primeira instância, apresentou o método de análise do produto acabado, contento todos os ensaios previstos na monografia, inclusive o teste de Identificação A e no Anexo 06, os laudos de liberação do controle de qualidade do medicamento referente aos lotes DG00000033, DG00000034 e DG00000035.
79. Os documentos apresentados no recurso para este item de indeferimento foram considerados satisfatórios pela área técnica quando do seu juízo de retratação, dado por meio do Despacho de Não Retratação nº 010/2021 GPBIO/GGMED. Dessa forma, por meio do Voto nº 107/2021 – CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, considerando-se o motivo de indeferimento superado.
80. Para o presente item de indeferimento, portanto, foi aceita a documentação apresentada em fase recursal.

Da insatisfatoriedade da Validação de metodologia analítica para os ensaios do princípio ativo e dos estudos de estabilidade não enviados

81. Após avaliação das justificativas apresentadas pela recorrente para os itens 2, 3 e 4 da exigência nº 0136757/19-9, a área técnica concluiu que a empresa não enviou metodologia analítica validada para os ensaios do princípio ativo do produto, da mesma forma, não enviou estudo de estabilidade concluído e aprovado, estando em desacordo com a Resolução - RDC nº 64/2009.
82. No recurso de primeira instância, a recorrente alegou que, com relação à validação da metodologia analítica para doseamento do teor do ativo, foram enviados, no cumprimento das notificações de exigência nº 0159190/18-8 e nº 0136757/19-9, o protocolo de validação (VALMET-043/00) e o relatório de validação (VALRF-146/00) do princípio ativo

do fabricante ABX, respectivamente. Afirma também que procedeu com uma nova validação de metodologia para o doseamento do ativo na matéria-prima e produto acabado, a fim de cumprir com o estabelecido pela Resolução - RDC nº 166/2017, apresentando, por meio do Anexo 01, o protocolo (PR-VAL-022) e o relatório de validação (RE-VAL-022).

83. Ainda em primeira instância, com relação ao protocolo de estudo de estabilidade do pó liofilizado (frasco P), conforme exigido em legislação vigente, realizado com o fabricante ABX, a recorrente o apresentou no Anexo 02 do respectivo recurso, explicando os motivos pelos quais a empresa não os apresentou anteriormente:

a) Informou que no cumprimento da notificação nº 0136757/19-9, a empresa se comprometeu a iniciar os estudos em dezembro de 2019 devido às inúmeras adequações de metodologias analíticas presentes na monografia do produto da Farmacopeia Europeia, especialmente referente às impurezas, identificação e pureza radioquímica (PRQ) necessárias para a viabilização do estudo;

b) informou que foi surpreendida pela quebra do contrato com o laboratório terceiro que executava as análises de PRQ e R-HPLC, que enviou as respectivas validações analíticas no cumprimento da exigência nº 0136757/19-9 e que somente foi possível executar as novas validações das metodologias do produto acabado entre janeiro e fevereiro de 2020;

c) alega que o atraso no cumprimento do cronograma se deu em razão da parada das atividades de produção e controle de qualidade para atender aos requerimentos da Vigilância Sanitária do Estado do Rio Grande do Sul (VISA-RS), no período de novembro a dezembro de 2019; e

d) informa que os lotes do produto Kit RPHDOTATOC (liofilizado e soluções auxiliares) foram fabricados entre dez/2019 a fev/2020. No entanto, a empresa, a fim de realizar o aditamento de forma completa, por assim entender que seria melhor para conferência da Agência, optou por aguardar a obtenção de todas as provas de controle de qualidade, estabilidade e fotoestabilidade, e então, submetê-las à Anvisa.

84. No recurso de segunda instância, a empresa trouxe as mesmas alegações já apresentadas em primeira instância, acrescentando que finalizou os estudos de estabilidade, e realizou aditamento por meio do expediente nº 1847385/21-7, anexando, além do estudo de estabilidade de longa duração concluído para o Frasco P, os estudos de estabilidades referentes às soluções auxiliares, reapresentado os documentos no Anexo 01 do presente recurso.

85. Quanto à validação da metodologia analítica para doseamento do teor do ativo, apesar de ter apresentado, em cumprimento de exigência, o Relatório de Validação do princípio ativo do fabricante ABX, por meio do documento VALRF-146/00, a recorrente afirma ter conduzido uma nova validação a fim de cumprir com o estabelecido pela Resolução - RDC nº 166/2017. Essa nova validação, do Protocolo PR-VAL-022 e Relatório RE-VAL-022, foi apresentada no recurso por meio do Anexo 01.

86. A GGREC considerou que a apresentação de documentação nova em fase de recurso não era cabível, uma vez que resultaria em fase de análise e não de recurso. Entendeu que a apresentação da Validação analítica de maneira adequada, se não ocorreu na petição inicial, deveria ter acontecido quando do cumprimento da exigência exarada pela área técnica, não sendo passível a aceitação para análises desses documentos em fase recursal.

87. Entendeu, portanto, que a empresa não enviou, de maneira satisfatória, em fase de análise, a Validação da metodologia analítica para os ensaios do princípio ativo do produto, deixando de atender o previsto no Inciso IX do art. 31 da Resolução - RDC nº 64/2009, vigente à época.

88. Sobre os estudos de estabilidade não enviados após emissão de exigência, a recorrente

indicou sua apresentação por ocasião do recurso de primeira instância, sendo a finalização dos referidos estudos apenas sinalizada no recurso de 2ª instância, no qual alega tê-los enviado no Aditamento de expediente nº 1847385/21-7.

89. A GGREC destacou que, o Aditamento (expediente nº 1847385/21-7) citado pela empresa foi protocolado em 13/05/2021, ou seja, 6 meses depois do Recurso Administrativo de 1ª instância (expediente nº 4081908/20-6).
90. Entendeu que a apresentação desses estudos é requisito legal para instrução da petição inicial, tendo sido a empresa oportunizada a apresentar quando do cumprimento da exigência exarada pela área técnica, porém, mesmo assim, não o fez. Considerou, portanto, que os documentos apresentados em fase de recurso não são passíveis de aceitação para análise.
91. Entendeu que resta claro que a empresa não enviou os estudos de estabilidade do produto acabado em fase de análise, em descumprimento ao previsto no Inciso III do art. 33 da, então vigente, Resolução - RDC nº 64/2009.
92. Portanto, para tal item de indeferimento, não foi aceita a documentação apresentada em fase recursal.

Dos dados de literatura enviados para demonstrar a eficácia e segurança do produto

93. A área técnica, no ofício de indeferimento, considerou que os dados de literatura enviados para demonstrar a eficácia e segurança do produto ao uso que se destina, não possuem referência direta ao produto comercializado pela empresa e objeto do pedido de registro. Além de serem dados genéricos, falham na comprovação dos requisitos necessários para uma apreciação do enquadramento nos requisitos técnicos científicos para as Fases 1, 2 e 3 de um estudo clínico.
94. No recurso de primeira instância, a recorrente alegou que, no cumprimento de exigência, foram enviados dados clínicos de um produto registrado que contém o mesmo ativo e excipientes, e apresentou no Anexo 03 estudos clínicos com medicamentos registrados em alguns países da Europa e nos Estados Unidos da América que teriam relação direta com o produto objeto do pedido de registro.
95. Acrescentou que, quando do protocolo do cumprimento da notificação de exigência nº 0136757/19-9, a empresa apresentou o relatório de farmacovigilância, cujos dados encontrados durante o período de 01/01/2018 a 31/12/2018 não revelaram nenhum evento adverso e informou que, de 2019 até aquele momento, foram vendidos 1779 kits de RPHDOTATOC sem qualquer relato de farmacovigilância grave. Assim, a empresa solicitou a reconsideração desse item de indeferimento, principalmente pelo fato de que produtos com moléculas análogas e semelhantes obtiveram a aprovação do FDA e EMA, mesmo não havendo estudos clínicos específicos para o produto em tela.
96. No recurso de 2ª instância, a empresa traz as mesmas alegações já apresentadas em 1ª instância e reclama falta de proporcionalidade, razoabilidade e excesso de formalismo quando da decisão da GGREC, dada por meio do Voto nº 107/2021 daquela área.
97. A GGREC entendeu que as queixas apontadas pela recorrente seriam descabidas, já que os estudos apresentados pela empresa não foram realizados com o produto objeto do registro, de modo que a comprovação da eficácia e segurança do produto resta pendente, não atendendo, portanto, ao disposto no art. 23 da Resolução - RDC nº 64/2009.
98. A GGREC entendeu que não cabia a avaliação de documentação adicional apresentada em fase recursal, tendo em vista não ser possível a transformação da fase de recurso em fase de análise e considerou o item como não superado.
99. Para tal item de indeferimento, não foi aceita a documentação apresentada em fase recursal.

Da não comprovação da validação do processo produtivo

100. A área técnica apontou, no ofício de indeferimento, que a empresa não enviou a validação do processo produtivo, mas apenas cronogramas para a sua condução.
101. No recurso de primeira instância, a empresa apresentou, no Anexo 07, o relatório final, incluindo as análises solicitadas na notificação de exigência nº 0136757/19-9: identificação, substâncias relacionadas e outras impurezas radioquímicas, conforme método do produto acabado e monografia farmacopeica. Além disso, alegou não ter enviado quando do cumprimento de exigência, pelos mesmos motivos descritos nas letras a, b, c e d do item anterior.
102. No presente recurso de 2ª instância, a empresa traz as mesmas alegações já apresentadas em 1ª instância e entende que os documentos enviados no recurso de 1ª instância, que incluem as análises solicitadas na notificação de exigência nº 0136757/19-9, devem ser objeto de análise com fins ao provimento do pleito.
103. A GGREC entendeu que este item de indeferimento foi motivo de exigência técnica abordado no item 19. III da Notificação nº 0136757/19-9 e que a empresa deixou de enviar documentação exigida em fase de análise, apresentando-a apenas em fase recursal, o que não poderia ser aceito. Considerou que em fase de análise não foi apresentada a requerida Validação do processo produtivo, em desatenção ao Inciso X (a) do art. 31 da RDC 64/2009.
104. Para tal item de indeferimento, não foi aceita a documentação apresentada em fase recursal.

Da não comprovação da validação de todos os testes utilizados no controle de qualidade do produto

105. A área técnica apontou, no ofício de indeferimento, que a empresa não realizou validação de todos os testes utilizados no controle de qualidade do produto, enviando via cumprimento de exigência, apenas cronogramas para a sua condução.
106. No recurso de 1ª instância, a empresa ressaltou que executou as validações do produto acabado e apresentou-as no cumprimento à notificação nº 0136757/19-9. Entretanto, afirmou que foi necessário realizar a validação dos métodos de pureza radioquímica (PR-VAL-021 e RE-VAL-021) e outras impurezas por RadioHPLC (PR-VAL-020 e RE-VAL-020), em cumprimento à monografia da Farmacopeia Europeia, sendo tais documentos apresentados no Anexo 08 daquele recurso.
107. No recurso de 2ª instância, a recorrente não trouxe argumentação específica para este item de indeferimento.
108. A GGREC entendeu que, pela argumentação da empresa no recurso de 1ª instância, alguns testes chegaram a ser apresentados quando do cumprimento da exigência técnica. Entendeu, ainda, que os ensaios de Pureza radioquímica e outras Impurezas no produto deixaram de ser realizados e somente foram enviados por ocasião do recurso. Portanto, a documentação não foi aceita, pois entendeu que deveria ter sido apresentada em fase de análise. Concluiu que não houve o cumprimento pleno do Inciso X (a) do art. 31 da RDC 64/2009.
109. Para tal item de indeferimento, não foi aceita a documentação apresentada em fase recursal.

Da inadequação dos estudos de estabilidade executados para o frasco P

110. A área técnica apontou no ofício de indeferimento que a empresa não cumpriu, adequadamente, os itens 28, 29 e 30 da exigência 0136757/19-9.
111. A área técnica afirmou que, quanto ao prazo de validade do frasco P, a resposta da

empresa não foi satisfatória e que cronogramas não foram aceitos como cumprimento de exigência.

112. No recurso de 1ª instância, a empresa, apenas apresentou no Anexo 02, o protocolo de estudo de estabilidade de longa duração, revisado, de acordo com a Farmacopeia Europeia 9.0, e as tabelas com resultados parciais de 3 lotes.
113. As alegações trazidas em 2ª Instância são basicamente as mesmas.
114. A GGREC considerou que, além dos estudos não terem sido apresentados de forma satisfatória em fase de análise, os estudos enviados em fase recursal foram apresentados de forma parcial.
115. Entendeu, portanto, que a empresa falhou em comprovar que os estudos de estabilidade para o frasco P foram executados em conformidade com a legislação atual, não atendendo a conteúdo o disposto no Inciso III, do art. 33 da Resolução - RDC nº 64/2009.
116. Para tal item de indeferimento, não foi aceita a documentação apresentada em fase recursal.

Considerações finais

117. Não obstante os itens de indeferimento possuírem o devido embasamento legal e técnico, há questões outras que devem ser consideradas.
118. Inicialmente, verifica-se que foram adotados critérios diferentes para a reconsideração e avaliação dos itens de indeferimento. Para um dos itens, foi acatada documentação apresentada na fase recursal e houve a retratação. No entanto, não houve justificativa para a não aplicação do mesmo critério aos outros itens de indeferimento, a não ser o descumprimento da legislação e a não utilização da fase recursal como fase de análise da petição.
119. A recorrente apresentou, por meio do recurso administrativo e aditamentos, documentação para complementação do processo, a saber:
 - o 29/03/2016 – aditamento expediente Datavisa nº 1421838/16-1 - inclusão de acondicionamento primário devido à adição de um frasco para lavagem do gerador de Gálio 68 no kit do produto DOTATOC e apresentação dos resultados conclusivos da estabilidade acelerada e parciais da estabilidade de longa duração e de fotoestabilidade;
 - o 03/08/2016 - aditamento expediente Datavisa nº 2144369/16-6 - inclusão de informações não contidas no processo original e alteração do fabricante do princípio ativo;
 - o 27/09/2018 – aditamento de expediente Datavisa nº 0939004/18-9 – documentação do fármaco;
 - o 01/11/2019 - aditamento de expediente Datavisa nº 2664954/19-3 - substituição do tipo de água utilizada no produto DOTATOC, de água ultrapurificada para água para injetáveis;
 - o 19/11/2020 – Recurso administrativo de expediente Datavisa nº 4081908/20-6 – Protocolo e relatório de validação do doseamento do edotretotida (produto acabado e matéria-prima); Protocolo e relatório parcial de estudo de estabilidade do produto acabado; Registro e Informações de segurança e eficácia para o radiofármaco DOTATOC-Ga68 – dados da Europa, EUA, Estudos clínicos de fase 1, 2 e 3 publicados com o produto DOTATOC-Ga68; declaração de uso do produto por instituições de saúde; métodos de análise de qualidade do produto acabado; Relatório e laudos de análise do produto acabado; relatório final de validação do processo de fabricação do produto acabado; protocolo, relatório de validação de determinação de pureza radioquímica do produto acabado e dados brutos da validação; protocolo e relatório de validação parcial do doseamento do produto

acabado e dados brutos;

- o 19/11/2020 – Recurso administrativo de expediente Datavisa nº 2871992/21-5 - Relatório do estudo de estabilidade de longa duração do frasco P e A; Protocolo e Relatório Parcial de estudo de estabilidade de acompanhamento do frasco C; Protocolo e Relatório de estudo de estabilidade acelerado e longa duração e Protocolo e Relatório de Fotoestabilidade do frasco D; Protocolo e Relatório de estudo de estabilidade acelerada e longa duração e Protocolo e Relatório de Fotoestabilidade do frasco E; Relatório Parcial de estudo de estabilidade de acompanhamento dos frascos F e R; Relatório Parcial de estudo de estabilidade de acompanhamento do frasco G; Protocolo e Relatório de estudo de estabilidade acelerada e de longa duração (parcial) e Protocolo e Relatório de estudo de Fotoestabilidade do frasco para lavagem; e
- o 13/05/2021 - aditamento de expediente Datavisa nº 1847385/21-7 - atualizar os resultados dos estudos de estabilidade conduzidos com o radiofármaco kit DOTATOC, que foram previamente enviados no cumprimento da notificação de exigência nº 0136757/19-9 e no protocolo do Recurso Administrativo, expediente n. 4081908/20-6 - Protocolo e Relatório de estudo de acelerado e longa duração e Protocolo e Relatório de Fotoestabilidade dos frascos P, A; Protocolo e Relatório Parcial de estudo de estabilidade de acompanhamento do Frasco C; Protocolo e Relatório de estudo de estabilidade acelerado e longa duração e Protocolo e Relatório de Fotoestabilidade do frasco D; Protocolo e Relatório de estudo de estabilidade acelerada e longa duração, e Protocolo e Relatório de Fotoestabilidade do frasco E; Relatório Parcial de estudo de estabilidade de acompanhamento dos Frascos F, R; Relatório Parcial de estudo de estabilidade de acompanhamento do frasco G; Protocolo e Relatório de estudo de estabilidade acelerada e de longa duração (parcial) e Protocolo e Relatório de estudo de Fotoestabilidade do frasco para lavagem.

120. Portanto, especificamente para o caso em questão, não é razoável se negar o pedido de registro considerando-se apenas a ausência de documentação, que atualmente já consta do processo.
121. Há que se considerar ainda que a Resolução - RDC nº 64/2009, que dispõe sobre o Registro de Radiofármacos, não se encontra mais vigente, tendo sido revogada pela Resolução - RDC nº 451/2020 em data anterior à decisão do recurso interposto contra o indeferimento e do presente recurso. A nova Resolução trouxe atualizações importantes, inclusive a possibilidade de isenção de registro e regularização mediante notificação para radiofármacos.
122. Ainda, foi publicada a Instrução Normativa - IN nº 80/2020, que regulamenta a documentação necessária para o protocolo de registro de radiofármaco.
123. São, portanto, avanços regulatórios que devem ser considerados no presente processo, ainda mais se considerarmos que tratamos aqui de uma petição do ano de 2015, com documentação atualizada no decorrer do tempo, o que torna necessário se reavaliar o processo, ainda mais se considerarmos a indicação do produto aqui debatido (diagnóstico de tumores neuroendócrinos) e a informação da empresa de que não há substituto para o produto no mercado.
124. Caso entenda necessário, a área técnica poderá exarar exigências no decorrer de sua reanálise, para adequação à legislação vigente.

VII - CONCLUSÃO DO RELATOR

125. Considerando os aspectos relatados, VOTO por CONHECER e DAR PROVIMENTO ao

recurso, com retorno da petição à área técnica para reanálise, considerando-se os aspectos debatidos no presente voto. Caso entenda necessário, a área técnica deverá emitir exigências durante sua análise.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 27/04/2022, às 18:04, 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 **1864305** e o código CRC **61AFE551**.