

**VOTO Nº 219/2022/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA**

**ROP 14/2022, ITEM DE PAUTA 3.1.1.1**

Processo Datavisa nº: 25351.381395/2015-23

Expediente nº: 3041060/21-3

Empresa: MJM PRODUTOS FARMACEUTICOS E DE RADIOPROTEÇÃO LTDA

CNPJ: 04.891.262/0001-44

Medicamento: RPHNET

Assunto da Petição: Recurso Administrativo.

Pedido de registro indeferido por ausência de documentação solicitada em exigência. Documentação apresentada em fase recursal. 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 administrativo interposto pela empresa MJM Produtos Farmacêuticos e de Radioproteção Ltda., referente ao indeferimento da petição de registro de medicamento radiofármaco componente não radioativo para marcação, em face da deliberação da Gerência-Geral de Recursos (GGREC), na 22ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), realizada no dia trinta de junho de 2021, que decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 113/2021 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, conforme Aresto nº 1.440, publicado em 01/07/2021.
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 Notificações de Exigência.
4. Em 13/07/2020 foi publicado, no Diário Oficial da União (DOU) nº 132, por meio da Resolução - RE nº 2.392 de 09/07/2020, o indeferimento do registro de medicamento radiofármaco componente não radioativo para marcação.
5. Em 13/07/2020 a Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO) enviou o Ofício eletrônico nº 2198560200, informando sobre os motivos de indeferimento, o qual foi visualizado pela empresa no mesmo dia.

6. Em 01/12/2020, a empresa interpôs recurso administrativo, sob o expediente nº 4242849/20-6, contra o indeferimento do registro de medicamento radiofármaco componente não radioativo para marcação.
7. Em 30/06/2021, na 22ª Sessão de Julgamento Ordinária, a GGREC decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 113/2021 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, conforme Aresto nº 1.440, publicado em 1/7/2021.
8. Em 03/07/2021 foi enviado o Ofício eletrônico nº 2579926216, informando à recorrente da decisão proferida em 1ª instância, o qual foi lido pela empresa em 05/07/2021.
9. Em 04/08/2021 a Recorrente protocolou o presente recurso administrativo de 2ª instância, sob o nº de expediente 3041060/21-3.

## II. DA ADMISSIBILIDADE DO RECURSO

10. 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.
11. 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.
12. 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 esgotamento da esfera administrativa e estando presente, por fim, o interesse jurídico.
13. 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

14. Segue abaixo transcrição do indeferimento:

*Após avaliação da referida solicitação de registro e de seu cumprimento de exigência (expediente: 1940075/19-6) a empresa falhou em cumprir as exigências técnicas, descumprindo o Art. 11 da RDC 204/2005.*

*O processo especificado não atende satisfatoriamente aos dispositivos legais: Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8077/2013, RDC nº 64/2009 e RDC 204/2005, pelos seguintes motivos:*

- *Em relação aos estudos de estabilidade do produto, 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.*

- *Quanto a validação de transporte a empresa apresentou somente o protocolo e relatório de qualificação de projeto do transporte internacional do ativo, não cumprindo, portanto, com o solicitado na exigência, descumprindo o Art. 11 da RDC 204/2005.*
- *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 parâmetros técnicos científicos para as Fases 1, 2 e 3 de um estudo clínico. Dessa forma, a empresa falhou em comprovar o cumprimento do Artigo 23 da RDC 64/2009.*

*4. O processo especificado não atende satisfatoriamente aos dispositivos legais: Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8077/2013, RDC nº 64/2009 e RDC nº 204/2005, pelos motivos já apresentados.*

*5. O art. 17 da Lei 6360/76 estabelece "O registro dos produtos de que trata este Título será negado sempre que não atendidas as condições, as exigências e os procedimentos para tal fim previstos em lei, regulamento ou instrução do órgão competente."*

*6. Dessa forma, comunicamos o indeferimento do pedido relativo à(s) apresentação(ões) seguinte(s):*

*20 µG PO LIOF SOL INJ CT FA VC TRANS + SOL TAMPÃO FA TRANS X 1,55ML*

#### **IV. DA DECISÃO DA GGREC**

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

#### **V. ALEGAÇÕES DA EMPRESA**

16. A Recorrente protocolou perante esta Ilustre Agência pedido de registro para o produto denominado RPHNET, o qual se constitui em um medicamento radiofármaco indicado para o diagnóstico de pacientes com tumores neuroendócrinos.
17. Na ocasião, a empresa acostou ao formulário correspondente toda a documentação julgada necessária à instrução e submissão do pedido a ser analisado por esta Ilustre Gerência, nos moldes da legislação sanitária vigente e aplicável ao tema.
18. No entanto, apesar de todos os esforços empreendidos pela ora recorrente, esta foi surpreendida com a publicação de decisão da Gerência de Medicamentos, mediante a qual seu pedido foi indeferido, em razão de suposto descumprimento ao Decreto nº 8.077/2013; Lei nº 6.360/1976; artigo 23 e artigo 33, inciso III da RDC 64/2009 e artigo 11 da RDC 204/2005.
19. Uma vez que todos os pontos abordados no ofício de indeferimento foram atendidos por meio dos cumprimentos de exigências veiculadas pelas Notificações nº 0375234/18-8 e nº 0306954/19-1, tendo restado aclarado todas as peculiaridades inerentes ao processo de registro do medicamento RPHNET, o que seria suficiente para preencher todas as lacunas eventualmente abertas a respeito do tema, a Recorrente apresentou recurso para a Gerência Geral de Recursos.

20. No entanto, a Gerência Geral de Recursos entendeu que era o caso de conhecer, mas indeferir do Recurso, nos seguintes termos:

*RECURSO ADMINISTRATIVO. REGISTRO. MEDICAMENTO RADIOFÁRMACO. INDEFERIMENTO. ESTUDOS DE SEGURANÇA E EFICÁCIA. ESTUDOS DE ESTABILIDADE DO PRODUTO ACABADO. VALIDAÇÃO DE TRANSPORTE. 1. O deferimento do pedido de registro de medicamento radiofármaco depende da satisfatoriedade dos estudos, apresentados em fase de análise, relacionados à comprovação da eficácia e segurança do produto objeto do registro, bem como da apresentação de dados clínicos, estudos de fase 3 e estudos de estabilidade realizados em conformidade com a legislação. Inciso III, do art. 33 e art. 23 da RDC 64/2009. 2. O não cumprimento das exigências técnicas enseja o indeferimento do pedido de registro. Art.11 da RDC 204/2005). CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO. Área responsável pelo indeferimento: GG MED*

21. Entendeu a Gerência Geral de Medicamentos que não é o caso de deferimento do registro do produto, uma vez que a empresa não realizou os estudos de estabilidade em conformidade com a legislação e que enviou apenas cronogramas para a sua condução e, embora tenha sido apresentado posteriormente, não é possível aceitar a documentação em fase recursal.
22. Não obstante, com relação à validação do transporte, entendeu que este indeferimento poderia ser objeto de uma nova exigência técnica, de modo que, se fosse apenas este o motivo de indeferimento, seria passível de retorno para análise técnica.
23. Já com relação aos dados de literatura enviados para demonstrar a eficácia e segurança do produto, alega que os dados essenciais à conclusão pela eficácia e segurança do produto, ou seja, dados de fase 3, não foram apresentados.
24. No entanto, como será a diante, necessária revisão da decisão proferida, conforme se segue.
25. Embora já explicado à sociedade, é necessário sempre deixar clara a importância do medicamento em tela. O RPHNET constitui em um medicamento radiofármaco indicado para o diagnóstico por imagem de tumores neuroendócrinos (conhecidos como TNEs ou NETs), que expressam receptores de somatostatina.
26. Como se sabe, os radiofármacos são substâncias radioativas que são utilizados no diagnóstico de pacientes sem oferecer efeitos colaterais, principalmente quando as doses administradas são menores que 100 microgramas ( $\mu\text{g}$ ).
27. O RPHNET (conhecido mundialmente como HYNIC-TOC) é um dos radiofármacos mais usados para a localização de NETs, cujas imagens são obtidas por SPECT (Tomografia Computadorizada por emissão de fóton único), após a radiomarcagem com pertecnetato de sódio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ). Destaca-se que: o HYNIC-TOC ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) apresenta vantagens em relação a produtos farmacêuticos marcados com  $^{111}\text{In}$ , utilizados para a mesma finalidade, pois fornece uma melhor qualidade na imagem e menor dose e exposição à radiação. Além disso, a obtenção de imagens com peptídeos conjugados com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA, destinados também ao diagnóstico de pacientes com NETs, tem a sua disponibilidade limitada, já que as câmeras PET (Tomografia por Emissão de Pósitrons), necessárias para o exame, são caras e podem não ser facilmente encontradas, restringindo o acesso a esta prática clínica. Para muitos dos Serviços de Medicina Nuclear (SMN) do país, a administração do medicamento RPHNET em pacientes com NETs é a única e principal alternativa disponível. Somente este ano, a MJM forneceu o RPHNET para ao menos 86 estabelecimentos de saúde.
28. Outro destaque é que os estudos com estes peptídeos análogos a somatostatina são frequentemente usados não apenas para o diagnóstico inicial e localização da doença, mas também para o acompanhamento da terapia ou diagnóstico de recorrência da doença.

29. Ressalta-se que os NETs são tumores raros, cerca de 0,5% de todos os cânceres em adultos, e a sua incidência é bastante baixa na população adulta e ainda menor em crianças. No entanto, a taxa está aumentando constantemente, e estudos clínicos para ampliação do seu uso em crianças e adolescentes vem sendo publicados comprovando a sua capacidade diagnóstica.
30. Para que se fique bem clara a importância deste produto, podemos demonstrar que, ao longo dos últimos anos, foram vendidos mais de 2000 medicamentos, inclusive para órgãos de saúde renomados no país, como a Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Hospital das Clínicas de São Paulo, Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), dentre outros de extrema importância.
31. A empresa apresentou tabela contendo o total de unidades vendidas por instituição, nos anos de 2019, 2020 e 2021.
32. Fica claro que o produto radiofarmacêutico 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. Ele já foi, e tem sido amplamente utilizado por entidades sérias, sem nenhum relato de efeitos adversos graves ou qualquer outro efeito colateral, o que já comprova a sua eficácia e segurança.
33. É sob este aspecto, considerando a reputação clínica deste produto, que o pedido de registro deve ser analisado e considerado, sempre levando em consideração a necessidade do paciente e seu maior direito que é o de ter o tratamento mais adequado e seguro.
34. Importante pontuarmos que as análises de controle de qualidade e de estabilidade, especificamente de Radiofármacos, que nos permitem assegurar além da qualidade do produto, mas também a eficácia e segurança de seu uso, são aquelas realizados com o produto na sua forma radiomarcada, ou seja, quando complexado com o radioisótopo.
35. Neste contexto, a determinação de pureza radioquímica é vista como um teste fundamental e deve ser realizada na liberação do controle de qualidade do produto acabado, em todos os tempos de estabilidade e previamente à administração no paciente, uma vez que as impurezas radioquímicas podem alterar a biodistribuição e, conseqüentemente, o diagnóstico pode ser prejudicado pela baixa resolução da imagem obtida no exame. A garantia de que o teste de pureza radioquímica é um indicativo de estabilidade é o resultado abaixo da especificação encontrado no tempo 6 meses do estudo de estabilidade acelerado do frasco A. Verifica-se, dessa forma, que o produto não deve ser armazenado em temperatura diferente da condição proposta (2°C a 8°C).
36. Em linha com o descrito acima, foram apresentados os resultados finais dos estudos de estabilidade de longa duração para RPHNET frascos A e B, e todos os ensaios realizados permanecem dentro das especificações analíticas, inclusive a determinação da pureza radioquímica. O prazo de validade determinado para o frasco A foi de 9 meses, conforme estudos de estabilidades, pois, durante este período, as características físico-químicas e microbiológicas foram mantidas. Já para o frasco B, o prazo de validade estabelecido foi de 12 meses (Anexo 01 do recurso).
37. Ainda, quanto ao mesmo item, cabe neste momento, explicar os motivos pelos quais a empresa não os apresentou anteriormente:

a) Conforme informado no cumprimento da notificação nº 0306954/19-1, a empresa se comprometeu a iniciar os estudos entre novembro de 2019 e janeiro de 2020, referente ao RPHNET frasco A, e no mês de dezembro de 2019, o RPHNET frasco B, devido às inúmeras validações de metodologias analíticas que a empresa conduziu anteriormente à produção dos lotes, em face de atender na íntegra a notificação de exigência supracitada e a

legislação vigente;

b) 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 março a junho de 2019, e novembro a dezembro de 2019, o que levou ao atraso no cumprimento do cronograma;

c) Por fim, verifica-se que, de acordo com as informações aditadas ao processo, sob expediente nº 1339446/20-1, em 30/04/2020, a fabricação dos três lotes de RPHNET frasco B ocorreram dentro do planejado no cronograma, e apenas um dos lotes de RPHNET frasco A ocorreu no mês de fevereiro deste ano. No entanto, até a obtenção de todas as provas de controle de qualidade, estabilidade e fotoestabilidade 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.

38. Por fim, apresentou-se o método de controle de qualidade do produto acabado RPHNET (METLCQ-071 v09), revisado, para a inclusão do preparo de amostras de acordo com as validações analíticas enviadas anteriormente e juntadas ao processo de registro, entre outras melhorias, e o método de controle de qualidade (METLCQ-073 v05) referente à matéria-prima fosfato de sódio dibásico anidro, atualizado de acordo com a monografia da Farmacopeia Brasileira 6ª edição.

39. Sob esse prisma, fica demonstrado que todos os estudos de estabilidade do produto foram devidamente realizados, o que, somado à ampla utilização do produto por pacientes, demonstra a sua segurança, eficácia e qualidade.

40. Em relação à não comprovação da eficácia e segurança do produto, cabe enfatizar que no protocolo de registro e nas respostas às notificações de exigências emitidas, foram enviados extensos relatórios clínicos contendo dados de produtos similares ao RPHNET. Destaca-se que as informações se referem a medicamentos já registrados na Europa, inclusive com a mesma concentração de ativo farmacêutico, 20 mg, como é o caso do Tektrotyd, fabricado e comercializado pela empresa Polatom em diversos países europeus.

41. Dessa forma, não seria correto afirmar que as informações prestadas são genéricas e que não há relação com o medicamento RPHNET, uma vez que a composição, a concentração do insumo ativo, as indicações e a administração de uso, que deve ser realizada na sua forma radiomarcada, são muito semelhantes.

42. Ainda, na ocasião, foi enviado o Relatório de Uso e Experiência do produto objeto deste registro, de 2010 a 2015, com resultados satisfatórios, e que deve ser levado em consideração para a avaliação da eficácia e segurança do medicamento.

43. Com intuito de robustecer os dados clínicos sobre o produto RPHNET, apresentou-se o resumo do estudo clínico de fase 2 com o produto objeto deste registro, cadastrado no banco de dados do Clinical trials sob nº NCT02691078, intitulado “Estudo de validação de kits para diagnóstico EDDA HYNIC-TOC em tumores neuroendócrinos”. Neste estudo, foi observado que o RPHNET (99mTc) captou mais vezes a presença de pelo menos uma lesão, quando comparado ao 111In-octreotide (considerado padrão-ouro). A sensibilidade e especificidade do RPHNET (99mTc) foram, respectivamente, de 100% e 75%, demonstrando as mesmas qualidades de imagem dos produtos utilizados na revisão de literatura apresentada no relatório clínico enviado no cumprimento da exigência n. 0306954/19-1.

44. Como já mencionado anteriormente, a indisponibilidade de mais estudos clínicos com este radiofármaco, tem como causa principal a baixa incidência de NETs, dificultando a obtenção de dados clínicos. Sabe-se que são tumores raros e malignos cuja prevalência está na faixa de 40–50 casos por milhão de habitantes, o que representa 0,5% de todos os cânceres em adultos.

45. Sob esse prisma, a depender da finalização de um estudo Fase 3, milhares de pessoas serão privadas de acesso a um medicamento que pode salvar suas vidas. Nota-se isso considerando que o número de pacientes com diagnóstico confirmado de NET vem aumentando gradativamente e a identificação do tumor primário é crucial no manejo dos enfermos, inclusive em estágios avançados com metástases.
46. 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 na Europa, e a sua importância para o diagnóstico de pacientes com tumores graves, solicitamos que a ilustre Diretoria Colegiada reconsidere este item. É de suma importância, nesse caso, considerar a saúde do paciente e o acesso a um medicamento que pode lhe salvar a vida, sobre o formalismo exacerbado que pode acabar inviabilizando sua adoção em nosso país, ainda que ele seja amplamente utilizado pelo mundo.
47. Como se verificou na r. decisão recorrida, alguns documentos não foram aceitos pela Gerência Geral de Recursos, uma vez que teriam sido apresentados fora do prazo estabelecido.
48. Assim como mencionado na questão da validação do transporte, necessário consignar que havia uma nota de exigência com prazo em curso. Ora, se havia prazo para apresentação de documentos, é evidente que havia prazo para a área técnica analisar todos os documentos que fossem apresentados, pois ainda na fase de análise inicial.
49. Neste sentido, a MJM poderia apresentar todos os documentos com o prazo de nota de exigência em curso, pois não havia nenhuma decisão contrária até aquele momento. Assim, a recusa em aceitar documentos nesse prazo, ou até mesmo a falta de pedido para complementação de informações se mostra um formalismo excessivo.
50. Estamos diante de um caso em que temos, de um lado, um medicamento amplamente utilizado no Brasil por alguns anos, sem qualquer efeito colateral ou consequência grave para os pacientes, medicamento este que também é utilizado no exterior e que já passou por diversos testes de viabilidade, sendo devidamente comprovada sua eficácia e segurança. E de outro lado, o formalismo na apresentação de documentos para que haja o registro de tal medicamento em território nacional. Formalismo este que é salutar e de extrema importância quando voltado para proteção dos interesses dos pacientes.
51. Deve ser ressaltado que o medicamento aqui debatido é de extrema importância, razão pela qual o excesso de formalismo na apresentação de documentos que somente demonstram uma comprovada eficácia e segurança do medicamento e reúne todas as condições para deferimento do seu registro acaba por violar outros princípios constitucionais e da administração pública.
52. Primeiramente, temos que o formalismo exacerbado nesse caso não se mostra proporcional/razoável, princípio constitucional amplamente aceito. Um ato, para ser proporcional, deve passar pelo trinômio adequação, necessidade e proporcionalidade no sentido estrito. Podemos analisar, no caso, a negativa do registro em face desse trinômio.
53. O formalismo não parece adequado para atingir aos fins que se pretende. As normas de registro e os testes em medicamentos são medidas da maior importância porque tem o objetivo maior de proteger a saúde e a vida de todos as pessoas. Não houvesse essa exigência, todos estariam sujeitos ao consumo indiscriminado de substâncias inadequadas e potencialmente perigosas.
54. Entretanto, o medicamento RPHNET já se mostrou seguro e eficaz, tendo sido amplamente utilizado sem qualquer registro de efeito colateral. Todos os testes necessários foram realizados, sem que se identificasse risco à saúde ou à vida de

ninguém. Sob esse prisma, a negativa de registro não é adequada, pois não está protegendo a vida.

55. Ao mesmo tempo, ela não é necessária, eis que, muito pelo contrário, a negativa de registro coloca em risco a saúde de pacientes que perderão o acesso ao medicamento. Suas vidas, bem maior protegido pela Constituição, ficariam. Note-se que só afirmamos isso porque está devidamente comprovado que o medicamento é eficaz e seguro.
56. Por fim, não houve proporcionalidade em sentido estrito. O órgão julgador poderia ter adotado outras medidas menos drásticas do que simplesmente negar o registro, como conceder mais prazo para apresentação de novos documentos. Isso não prejudicaria os pacientes que necessitam do medicamento e também não colocaria sua segurança em risco.
57. Ressaltamos: 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).
58. 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.
59. 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. Muito pelo contrário, vem sendo utilizado há anos, por hospitais de excelência, só tendo proporcionado benefícios à vida e à qualidade de vida dos pacientes.
60. Além do mais, como já demonstrado várias vezes, 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.



67. 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 a cumprir qualquer exigência direcionada à necessidade de encaminhamento ou suplementação de documentação/informação necessária a instrução do processo.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. Por esta razão, a decisão ora recorrida merece ser reformulada, com o objetivo de conceder o pleito da MJM, fundamentado na Constituição Federal e diretrizes normativas nacionais, principalmente no que concerne aos princípios da boa-fé, razoabilidade, proporcionalidade, eficiência e economicidade processual, para determinar o deferimento do registro do medicamento ou, caso não seja este o entendimento de Vossas Senhorias, seja anulada as decisões de indeferimento para que os processo seja remetido para a área técnica para análise dos documentos apresentados pela Recorrente, especialmente no que diz respeito ao estudo comprovação da eficácia e segurança, que não foram analisados, em razão da entre posterior do produto.
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 aqui debatido 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 por imagem de tumores que expressam receptores de somatostatina, especialmente os de origem neuroendócrina.”*
74. O indeferimento se deu em razão de a empresa não ter cumprido, satisfatoriamente, as exigências exaradas, descumprindo o art. 11 da Resolução - RDC nº 204/2005, estando os estudos de estabilidade, validação de transporte e comprovação

de eficácia e segurança em desacordo com a legislação vigente.

75. Vários documentos foram apresentados em fase recursal, no intuito de se suprir as deficiências do processo e de se cumprir as exigências exaradas. No entanto os documentos não foram aceitos por considerar que aquele não era o momento adequado para cumprimento das exigências e análise de documentação adicional.

#### Da validação de transporte

76. A área técnica apontou no ofício de indeferimento a insatisfatoriedade da validação de transporte, uma vez que, a empresa apresentou somente o protocolo e relatório de qualificação de projeto do transporte internacional do ativo, não cumprindo com o solicitado no item 5 da Notificação de exigência nº 0306954/19-1.
77. Contudo, para este item de indeferimento, ainda em primeira instancia recursal, foi considerado que poderia ser objeto de uma nova exigência técnica e, caso fosse apenas este o motivo de indeferimento, seria passível de retorno para análise técnica.
78. Foi considerado que a Resolução – RDC nº 64/2009 não prevê o envio da Validação de transporte. O assunto é previsto nas normas de boas práticas de fabricação e apesar de ter sido objeto de exigência técnica, não houve o detalhamento de que maneira a empresa deveria apresentar esse tipo de documento e a empresa atualmente possui CBPF, publicado em 07/02/2022.
79. Portanto, mesmo não tendo cumprido a exigência, a GGREC reconsiderou o presente item de indeferimento.

#### Dos estudos de estabilidade

80. A área técnica apontou no ofício de indeferimento que a recorrente não realizou os estudos de estabilidade em conformidade com a legislação e que enviou apenas cronogramas para a sua condução. Ademais, no recurso de 1ª instância a empresa enviou, no Anexo 02, os relatórios de estudo de estabilidade acelerado finalizados (tempo 6 meses) do produto acabado (frascos A e B), o protocolo de estudo de estabilidade acelerada e longa duração revisado e, no Anexo 03, os resultados parciais dos estudos de estabilidade de longa duração para RPHNET frascos A e B (tempo 6 e 9 meses, respectivamente). Complementou explicando os motivos pelos quais a empresa não os apresentou anteriormente:

a) Conforme informado no cumprimento da notificação nº 306954/19-1, a empresa se comprometeu a iniciar os estudos entre novembro de 2019 e janeiro de 2020, referente ao RPHNET frasco A, e no mês de dezembro de 2019, o RPHNET frasco B, devido às inúmeras validações de metodologias analíticas que a empresa conduziu anteriormente à produção dos lotes, em face de atender na íntegra a notificação de exigência supracitada e a legislação vigente;

b) 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 março a junho de 2019, e novembro a dezembro de 2019, o que levou ao atraso no cumprimento do cronograma;

c) Por fim, verifica-se que, de acordo com as informações aditadas ao processo, sob expediente nº 1339446/20-1, em 30/04/2020, a fabricação dos três lotes de RPHNET frasco B ocorreram dentro do planejado no cronograma, e apenas um dos lotes de RPHNET frasco A ocorreu no mês de fevereiro deste ano. No entanto, até a obtenção de todas as provas de controle de qualidade, estabilidade e fotoestabilidade 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.

81. 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 estabilidade referentes às soluções auxiliares, reapresentado os documentos no Anexo 01 do presente recurso.
82. No entanto, a GGREC não reconsiderou o presente item e não aceitou a documentação apresentada em fase recursal.

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

83. 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, 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.
84. No recurso administrativo de primeira instância, a recorrente alegou que, em resposta às notificações de exigências emitidas, foram enviados extensos relatórios clínicos contendo dados de produtos similares ao RPHNET, que as informações se referiam a medicamentos já registrados na Europa, inclusive com a mesma concentração de ativo farmacêutico (20 mg) como é o caso do Tektrotyd; fabricado e comercializado pela empresa Polatom em diversos países europeus. Acrescentou que também foi enviado o Relatório de Uso e Experiência do produto objeto deste registro, de 2010 a 2015, com resultados satisfatórios, e que deve ser levado em consideração para a avaliação da eficácia e segurança do medicamento. Por fim, com intuito de dar robustecer aos dados clínicos sobre o produto RPHNET, apresentou no Anexo 06 o resumo do estudo clínico de fase 2 com o produto objeto deste registro cadastrado no banco de dados do Clinical trials sob nº NCT02691078, intitulado: “Estudo de validação de kits para diagnóstico EDDA HYNIC-TOC em tumores neuroendócrinos”.
85. No recurso administrativo de segunda instância, a empresa traz as mesmas alegações já apresentadas na primeira instância recursal e alega que a indisponibilidade de mais estudos clínicos com este radiofármaco tem como causa principal a baixa incidência de NETs, dificultando a obtenção de dados clínicos para a realização de um estudo de fase 3.
86. Note-se que os estudos apresentados pela empresa não foram realizados com o produto objeto do registro, mas deve ser considerada a alegação da empresa de que o produto objeto do estudo e o produto objeto do registro possuem semelhantes composição, concentração do insumo ativo, indicações e administração de uso, que deve ser realizada na sua forma radiomarcada e é comercializado em vários países europeus.

#### Considerações finais

87. Não obstante os itens de indeferimento possuírem o devido embasamento legal e técnico, há questões outras que devem ser consideradas.
88. Inicialmente, verifica-se que foram adotados critérios diferentes para a reconsideração e avaliação dos itens de indeferimento. Para um dos itens, foi realizada a retratação mesmo a empresa não tendo cumprido a exigência exarada. 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.

89. A recorrente apresentou, por meio do recurso administrativo e aditamentos, extensa documentação para complementação do processo e cumprimento do exigido pela área técnica.
90. 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.
91. 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.
92. Ainda, foi publicada a Instrução Normativa - IN nº 80/2020, que regulamenta a documentação necessária para o protocolo de registro de radiofármaco.
93. 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), a informação da empresa de que não há substituto para o produto no mercado e as instituições de saúde que utilizam o produto tais como a Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Hospital das Clínicas de São Paulo, Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).
94. Deve ser considerada a questão alegada de dificuldades de obtenção de dados clínicos, em virtude da incidência da doença à qual o radiofármaco é indicado para diagnóstico.
95. Caso entenda necessário, a área técnica poderá exarar exigências no decorrer de sua reanálise, para adequação à legislação vigente.

## VII. CONCLUSÃO DO RELATOR

96. 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 09/08/2022, às 17:08, 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 **1995629** e o código CRC **BAE5B6DC**.