

VOTO Nº 234/2024/SEI/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.817903/2024-59

Expediente nº 1356282/24-5

Analisa solicitação de excepcionalidade para o requisito de estabilidade em tempo real definido na RDC nº 36/2015, para a petição de revalidação de registro de marcadores tumorais.

Requerente: Roche Diagnóstica Brasil LTDA.

Considerando: i) a relevância dos produtos como marcadores tumorais; ii) o risco de desabastecimento do mercado, tendo em vista que não foram identificados no banco de dados outros registros voltados para todos os marcadores que compõe a família; iii) o histórico de mais de 10 anos de registro sem relatos de notificações de tecnovigilância associados aos produtos, conforme dados disponíveis no Notivisa, no SISTEC e alertas sanitários; iv) o planejamento por parte do fabricante de execução e conclusão, até 2029, dos estudos de estabilidade em tempo real para cada produto individualmente; v) o compromisso da empresa Roche Diagnóstica do Brasil em aditar tais informações ao processo de registro junto à Anvisa e vi)

reunião realizada com a empresa para esclarecimentos no dia 01/10/2024; entende-se viável a concessão da excepcionalidade.

Posicionamento do relator: favorável.

Área responsável: Gerência Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde (GGTPS)

Relator: Daniel Meirelles Fernandes Pereira

1. **Relatório**

Trata-se de análise da solicitação de excepcionalidade encaminhada via Ofício (SEI 3173198) pela empresa Roche Diagnóstica Brasil Ltda, inscrita sob o CNPJ 30.280.358/0001-86. A solicitação diz respeito à excepcionalidade para o requisito de estabilidade em tempo real, conforme definido na Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 36, de 26 de agosto de 2015. Esta resolução aborda a classificação de risco, e os regimes de controle de cadastro e registro, e os requisitos de rotulagem e instruções de uso de produtos para diagnóstico in vitro, incluindo seus instrumentos. No entanto, ela foi substituída pela RDC nº 830, de 2023, a qual determina, no artigo 64, que na primeira petição de revalidação de dispositivos registrados antes de 26 de outubro de 2015, deve ser apresentado o dossiê técnico completo e atualizado.

A excepcionalidade refere-se à petição de revalidação de registro (expediente nº 1248491/24-6) dos produtos "Família de Câncer Geral" regularizados desde 2010, sob a vigência da RDC nº 206, 2006.

A empresa requerente apresenta como justificativa o histórico regulatório, a abrangência no mercado de utilização dos produtos associados a este registro, sua importância no diagnóstico de neoplasias, as avaliações realizadas e em curso pelo fabricante para os aspectos de estabilidade, desempenho e gerenciamento de risco.

Em breve síntese, o pleito requer a avaliação para excepcionalidade em requisito estabelecido em Resolução de

Diretoria Colegiada, englobando os seguintes pontos:

I - Possibilidade de revalidação do registro considerando a estabilidade acelerada e;

II - Aceitabilidade de informações de estabilidade por grupo de produtos.

Conforme informado pela requerente, há o planejamento por parte do fabricante Cell Marque Corporation de execução e conclusão até 2029 dos estudos de estabilidade em tempo real para cada produto individualmente considerando o prazo definido para o atendimento do novo regulamento europeu relacionado aos produtos para diagnóstico in vitro (IVDR) e, adicionalmente, o compromisso da empresa Roche Diagnóstica do Brasil em aditar tais informações ao processo de registro junto à Anvisa.

Segue a previsão de conclusão dos estudos de estabilidade em tempo real para cada componente individualmente, conforme informado pela empresa (SEI 3173198):

Tabela 1 - Relação sumarizada da previsão de conclusão dos estudos de estabilidade tempo real

Modelo	Previsão de conclusão do estudo
ACTH Rabbit Polyclonal Antibody	2029
Actin, Smooth Muscle	2026
Alpha-Fetoprotein (AFP)	2029
Anti-Arginase-1	2025
anti-C4d	2027
Anti- Calcitonin	2029
Anti-IgG4	2027
Anti-INI-1	2027
anti-NSE	2029
Anti-p57 Kip2	2027
Anti-PAX8	2027
Anti-SOX-2	2029
Anti-TFE3	2027
CA 125	2028
Calcitonin	2029
Calponin-1	2027
CD21	2028
CD21	2026
CD56	2026
CEA Mouse Monoclonal Antibody	2026
E-Cadherin	2027
Ep-CAM (Epithelial Specific Antigen)	2026
Epstein-Barr Virus (EBV)	2028
FSH Rabbit Polyclonal Antibody	2029
Gastrin	2028
GATA3	2026
GCDFP-15	2027
GH (Growth Hormone)	2029
Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP)	2027
Glycophorin A	2029
Glypican-3	2027
HCG Rabbit Polyclonal Antibody	2028

Modelo	Previsão de conclusão do estudo
Hepatocyte Specific Antigen (HSA)	2027
LH Rabbit Polyclonal Antibody	2029
Mammaglobin	2027
Mesothelial Cell	2027
Myeloperoxidase (MPO)	2027
MyoD1 (EP212) Rabbit Monoclonal Primary Antibody	2027
Myosin, Smooth Muscle	2026
Napsin A	2026
Neurofilament	2029
Oct-4	2027
Parathyroid Hormone (PTH)	2027
PLAP Mouse Monoclonal Antibody	2027
Podoplanin	2026
Prolactin	2029
Renal Cell Carcinoma (RCC)	2028
SALL4	2027
SV40 Mouse Monoclonal Antibody	2027
Synaptophysin	2027
TAG-72	2029
Thyroglobulin	2028
TSH Rabbit Polyclonal Antibody	2029
Uroplakin III	2028
WT1 Mouse Monoclonal Antibody	2026

É o relatório.

2. **Análise**

A Gerência de Produtos para Diagnóstico In-Vitro (GEVIT), unidade administrativa subordinada à Gerência Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde (GGTPS), manifestou-se sobre o pleito ora em análise por meio da Nota Técnica nº 32/2024/SEI/GEVIT/GGTPS/DIRE3/ANVISA (SEI 3181616).

Inicialmente, aquela área esclareceu que por definição, a estabilidade de um produto refere-se à manutenção de suas características essenciais durante um espaço de tempo e em condições previamente estabelecidas, sendo portanto, um quesito que impacta a segurança, a qualidade e o desempenho de produtos para diagnóstico in vitro (IVD). Dessa forma, informou que a avaliação da estabilidade sempre fez parte do arcabouço regulatório dos produtos IVD. No entanto, ao longo das atualizações dos regulamentos técnicos para regularização de produtos IVD no Brasil, houve um delineamento das informações sobre este quesito.

Informou a GEVIT/GGTPS que à época do registro dos produtos "Família de Câncer Geral" regularizados sob o nº 10287411086 (ocorrido em 2015) estava em vigor a RDC nº 206,

de 17 de novembro de 2006, que estabelecia o Regulamento Técnico sobre requisitos necessários para o Registro de Produtos para Diagnóstico de uso in vitro, seu cadastramento, seu cancelamento, sua alteração ou revalidação. Norma que indicava o requisito da estabilidade para o Relatório Técnico sem discriminar os tipos de estudos. Contudo, esclareceu a área técnica que, com a publicação da RDC nº 36, de 2015, as informações de estabilidade passaram a contemplar os dados dos estudos com três lotes para determinação do prazo de validade, da avaliação da estabilidade em uso (após aberto) e de transporte, quando as condições fossem diferentes das indicadas para o armazenamento. Esta Resolução explicita também a condição para a qual a empresa Roche requer a excepcionalidade:

"Art. 29 (...) Parágrafo único. Para os casos em que os estudos de estabilidade forem apresentados utilizando o modelo acelerado, **os dados do estudo em tempo real devem ser apresentados na revalidação do registro.**" (grifo nosso)

Neste sentido esclareceu a GEVIT/GGTPS que o estudo de estabilidade acelerado é utilizado para simular a degradação do produto submetendo-o a condições de estresse ambiental com vistas a estimar a sua validade, permitindo o lançamento de novos produtos no mercado em curto espaço de tempo, com uma avaliação prévia de segurança para o seu uso e acompanhamento simultâneo dos dados em tempo real. Ressaltou, portanto, que os estudos de estabilidade acelerada não substituem os estudos de estabilidade em tempo real. Este último corresponde ao acompanhamento periódico do produto sob condições ideais de armazenamento e que irão definir a sua validade ou ratificar estimativa obtida no estudo acelerado. Por essas questões e, estando os registros sujeitos a revalidação a cada 10 anos, a exigência dos dados completos do estudo em tempo real foi incluída na RDC nº 36, de 2015.

Importante pontuar que o registro em "Família de Câncer Geral" agrupa diferentes componentes, a saber: ACTH Rabbit Polyclonal Antibody, Actin, Smooth Muscle, AlphaFetoprotein (AFP), Anti-Arginase-1, anti-C4d, Anti-Calcitonin, Anti-IgG4, Anti-INI-1, anti-NSE, Anti-p57 Kip2, Anti-PAX8, Anti-SOX-2, Anti-TFE3, CA 125, Calcitonin, Calponin-1, CD21, CD21, CD56, CEA Mouse Monoclonal Antibody, ECadherin, Ep-CAM (Epithelial Specific Antigen), Epstein-Barr Virus (EBV), FSH Rabbit Polyclonal Antibody, Gastrin, GATA3, GCDFP-15, GH

(Growth Hormone), Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP), Glycophorin A, Glypican3, HCG Rabbit Polyclonal Antibody, Hepatocyte Specific Antigen (HSA), LH Rabbit Polyclonal Antibody, Mammaglobin, Mesothelial Cell, Myeloperoxidase (MPO), MyoD1 (EP212) Rabbit Monoclonal Primary Antibody, Myosin, Smooth Muscle, Napsin A, Neurofilament, Oct-4, Parathyroid Hormone (PTH), PLAP Mouse Monoclonal Antibody, Podoplanin, Prolactin, Renal Cell Carcinoma (RCC), SALL4, SV40 Mouse Monoclonal Antibody, Synaptophysin, TAG-72, Thyroglobulin, TSH Rabbit Polyclonal Antibody, Uroplakin III, WT1 Mouse Monoclonal Antibody.

A GEVIT/GGTPS ainda destacou que a avaliação da estabilidade é vista para cada produto individualmente, uma vez que a degradação de diferentes marcadores pode influenciar na composição do produto e ocorrer de maneiras distintas. Os estudos conduzidos para grupo de produtos tendo por base a similaridade da composição não vem sendo aceitos atualmente, devendo haver respaldo científico para qualquer situação diversa à avaliação ordinária do produto individualizado.

Considerando o risco de desabastecimento, a atualização da documentação de desempenho e gerenciamento de risco, concluiu aquela aquela área técnica que considera viável a concessão da excepcionalidade, nos seguintes termos:

"Quanto aos aspectos regulatórios a empresa reconhece que não atende plenamente aos requisitos estabelecidos e vigentes desde o ano de 2015 em relação a dados de estabilidade em tempo real, mesmo tendo sido concedido o registro para esta família de marcadores tumorais há 9 anos. Em contrapartida, se assevera da execução da avaliação da estabilidade em tempo real para cada um dos componentes da família, com conclusão até o ano de 2029, comprometendo-se com o aditamento das informações. Também resguarda-se por meio do histórico de desempenho do produto e gerenciamento de risco, aliado à importância no mercado nacional, uma vez que representa mais de 51% da quota de mercado e 7% para o setor público no segmento de oncologia.

Dentre os produtos IVD regularizados para o nome técnico IMUNOHISTOQUÍMICA - MARCADORES DE CARCINOMAS EM GERAL identificamos no banco de dados outros 2 registros (10337990035/80358430001) voltados à maioria dos mesmos marcadores listados no produto da Roche, no entanto há 17 marcadores para os quais não consta regularização equivalente, podendo haver um **potencial risco de desabastecimento do**

mercado, caso não seja possível a revalidação". [grifos nossos]

A Gerência de Tecnovigilância (GETEC), unidade administrativa subordinada à Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária (GGMON), também manifestou-se sobre o pleito ora em análise por meio do Despacho nº 112/2024/SEI/GETEC/GGMON/DIRE5/ANVISA (SEI 3188141). Informou aquela área técnica que não foram identificadas no Notivisa notificações que queixas técnicas ou eventos adversos. Além disso, não foram identificadas Ações de Campo ou Alertas de Tecnovigilância envolvendo o registro 10287411086.

3. **Voto**

Ante a todo o exposto, **considerando**: i) a relevância dos produtos como marcadores tumorais; ii) o risco de desabastecimento do mercado, tendo em vista que não foram identificados no banco de dados outros registros voltados para todos os marcadores que compõe a família; iii) o histórico de quase 10 anos de registro sem relatos de notificações de tecnovigilância associados aos produtos, conforme dados disponíveis no Notivisa, no SISTEC e alertas sanitários; iv) o planejamento por parte do fabricante de execução e **conclusão, até 2029, dos estudos de estabilidade em tempo real para cada produto individualmente**; v) **o compromisso da empresa Roche Diagnóstica do Brasil em aditar tais informações ao processo de registro junto à Anvisa conforme os prazos da Tabela 1** e vi) reunião realizada com a empresa para esclarecimentos no dia 01/10/2024; entende-se viável a concessão da excepcionalidade.

Portanto, **VOTO FAVORALMENTE à concessão de excepcionalidade**, à empresa Roche Diagnóstica Brasil Ltda, referente ao requisito de estabilidade, definido na Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 36, de 2015, substituída pela RDC nº 830, de 2023, para revalidação do registro de produto sob o número 10287411086 (expediente nº 1248491/24-6). Esta revalidação é referente a família de produtos para em diagnóstico in vitro, cujo nome comercial é "Família de Câncer Geral", regularizado desde 2015 sob o nº 10287411086. A família de produtos agrupa os componentes ACTH Rabbit Polyclonal Antibody, Actin, Smooth Muscle, AlphaFetoprotein

(AFP), Anti-Arginase-1, anti-C4d, Anti-Calcitonin, Anti-IgG4, Anti-INI-1, anti-NSE, Anti-p57 Kip2, Anti-PAX8, Anti-SOX-2, Anti-TFE3, CA 125, Calcitonin, Calponin-1, CD21, CD21, CD56, CEA Mouse Monoclonal Antibody, ECadherin, Ep-CAM (Epithelial Specific Antigen), Epstein-Barr Virus (EBV), FSH Rabbit Polyclonal Antibody, Gastrin, GATA3, GCDFP-15, GH (Growth Hormone), Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP), Glycophorin A, Glypican3, HCG Rabbit Polyclonal Antibody, Hepatocyte Specific Antigen (HSA), LH Rabbit Polyclonal Antibody, Mammaglobin, Mesothelial Cell, Myeloperoxidase (MPO), MyoD1 (EP212) Rabbit Monoclonal Primary Antibody, Myosin, Smooth Muscle, Napsin A, Neurofilament, Oct-4, Parathyroid Hormone (PTH), PLAP Mouse Monoclonal Antibody, Podoplanin, Prolactin, Renal Cell Carcinoma (RCC), SALL4, SV40 Mouse Monoclonal Antibody, Synaptophysin, TAG-72, Thyroglobulin, TSH Rabbit Polyclonal Antibody, Uroplakin III, WT1 Mouse Monoclonal Antibody, utilizados como marcadores tumorais.

Encaminho o presente voto à Diretoria Colegiada da Anvisa para decisão final, por meio do Circuito Deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Meirelles Fernandes Pereira, Diretor**, em 07/10/2024, às 17:43, 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 **3215494** e o código CRC **1C1C22AD**.

Referência: Processo nº
25351.817903/2024-59

SEI nº 3215494