

VOTO Nº 194/2024/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo ROP 22/2024 nº 25351.900177/2024-34

Analisa recurso de 2ª instância administrativa, interposto pela empresa MJM Produtos Farmacêuticos e de Radioproteção Ltda. referente ao indeferimento da petição de Registro do medicamento radiofármaco TRODAT-1 (126 µg, pó liofilizado, solução injetável).
CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO

Diretora Relatora: Meiruze Sousa Freitas

Recorrente: MJM Produtos Farmacêuticos e de Radioproteção S.A.

CNPJ: 04.891.262/0001-44

Processo: 25351.711886/2018-07

Expediente: 1053174/24-1

Área: CRES3/GGREC

Decisões anteriores:

- [SJO nº 15/2024](#), realizada no dia 12/6/2024, item 2.1.001. [Aresto nº 1.642](#), de 13/6/2024, publicado no DOU nº 113, de 14/6/2024.

- [SJO nº 22/2024](#), realizada no dia 20/8/2024, item 3.1.001.

1. RELATÓRIO

1. Trata-se de recurso de 2ª instância administrativa, interposto pela empresa MJM Produtos Farmacêuticos e de Radioproteção Ltda. referente ao indeferimento da petição de Registro do medicamento radiofármaco TRODAT-1 (126 µg, pó liofilizado, solução injetável) sob o expediente nº 0994471/18-1, processo nº 25351.711886/2018-07, em face da deliberação da Gerência-Geral de Recursos, na Sessão de Julgamento Ordinária nº 15 realizada no dia 12 de junho de 2024, que decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 16/2024-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.

2. Em 11/10/2018, a empresa protocolou o pedido do Registro de medicamento radiofármaco NOVO componente não radioativo para marcação.

3. Em 02/02/2020, a Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO) emitiu a Notificação de Exigência nº 0330058/20-7 e em 21/02/2020, em razão da ausência de leitura da referida exigência, foi emitido o Ofício Eletrônico nº 0536413202, que solicitou a verificação dos itens requeridos.

4. Em 20/04/2020, a recorrente solicitou arquivamento temporário do processo, em função da RDC nº 355/2020, que dispõe sobre a suspensão dos prazos processuais afetos aos requerimentos de atos públicos de liberação de responsabilidade da Anvisa em virtude da emergência de saúde pública internacional relacionada ao SARS-CoV-2.

5. Em 03/12/2020, a recorrente protocolou Cumprimento de Exigência 4276179/20-3 e em 11/12/2020, a empresa fabricante peticionou o aditamento de expediente nº 4388726/20-1, que foi postado em 04/12/2020, após o prazo

para cumprimento da exigência.

6. Em 25/01/2021 foi publicado, no DOU nº 16, por meio da Resolução - RE nº 298 de 21/01/2021, o primeiro indeferimento do registro de medicamento radiofármaco NOVO componente não radioativo para marcação, sobre o qual a empresa, em 24/02/2021, interpôs recurso administrativo, sob o expediente nº 0742998/21-5. O recurso de expediente nº 0742998/21-5 foi julgado, tendo sido NEGADO o seu provimento nos termos do Voto nº 210/2021-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, conforme ARESTO nº 1.452, publicado em 02/09/2021, pelo que, em 08/10/2021, a Recorrente protocolou recurso de 2ª instância, sob o nº de expediente 3974246/21-5, sobre o qual a Gerência Geral de Recursos-GGREC, decidiu NÃO SE RETRATAR da decisão por meio do Despacho nº 180/2021 - GGREC/GADIP/ANVISA. Entretanto, A Diretoria Colegiada da Anvisa (Dicol) decidiu, por unanimidade, CONHECER E DAR PROVIMENTO ao recurso, com o retorno a área técnica, nos termos do Voto nº 60/2022/SEI/DIRE5/ANVISA, publicado por meio do Aresto nº 1.505, de 19/05/2022. O processo retornou para análise da área técnica, mas a petição Registro de Medicamento Radiofármaco NOVO componente não radioativo para marcação foi novamente indeferida, sem ter havido novas exigências e a decisão publicada no DOU nº 129, de 10/07/2023, por meio da Resolução RE nº 2.436, de 06/07/2023. A empresa tomou conhecimento dos motivos deste indeferimento por meio do Ofício nº 0706221234, enviado em 10/07/2023 e lido pela empresa nesta mesma data.

7. Em 09/08/2023, sob o expediente nº 0833868/23-3, a empresa interpôs o recurso administrativo de primeira instância. Em Sessão de Julgamento Ordinária nº 15 realizada no dia 12 de junho de 2024, a GGREC decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 16/2024-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, conforme Aresto nº 1.642, de 13 de junho de 2024, publicado no D.O.U. nº 113 de 14/06/2024.

8. Em 17/06/2024, foi enviado o Ofício Eletrônico nº 0802021243, informando à recorrente da decisão proferida em 1ª instância, o qual foi lido pela empresa no dia seguinte, em 18/06/2024.

9. Em 01/08/2024, a empresa interpôs o presente recurso administrativo de 2ª instância, sob o expediente nº 1053174/24-1.

10. Em 19/08/2024 a GGREC emitiu o DESPACHO Nº 1133950/24-2/GGREC/GADIP/ANVISA, não retratando da decisão.

11. Em 26/08/2024 a Diretora Meiruze Freitas foi sorteada para relatar a matéria.

2. ANÁLISE

2.1. Do juízo quanto à admissibilidade

12. Nos termos do art. 6º da Resolução de Diretoria Colegiada - 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.

13. Quanto à tempestividade, dispõe o art. 8º da RDC nº 266/2019, que o recurso poderá ser interposto no prazo de 30 (trinta) dias, contados da intimação do interessado. Contudo, a RDC nº 863/2024, suspendeu os prazos processuais por 90 (noventa) dias, a contar da data da vigência da referida norma (8 de maio de 2024), para empresas que estejam localizadas no Estado do Rio Grande do Sul:

CAPÍTULO I
DA SUSPENSÃO DOS PRAZOS PROCESSUAIS
Art. 2º As medidas previstas neste Capítulo se aplicam apenas às empresas que estejam localizadas no Estado

do Rio Grande do Sul, conforme dados constantes no cadastro da empresa junto à Anvisa.

Art. 3º Ficam suspensos, por 90 (noventa) dias, os prazos processuais afetos aos requerimentos de atos públicos de liberação de responsabilidade da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, os previstos na Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, os dispostos na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 266, de 8 de fevereiro de 2019, os previstos na Resolução de Diretoria Colegiada nº 204, de 6 de julho de 2005, e os definidos na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 743, de 10 de agosto de 2022. (Redação dada pela Resolução - RDC nº 869, de 16 de maio de 2024)

14. Assim, considerando que a empresa tem sede no Município de Porto Alegre - Rio Grande do Sul, com amparo no art. 3º da RDC nº 863/2024 e que tomou conhecimento dos motivos da decisão em 18/06/2024, por meio do Ofício nº 0802021243, protocolando o presente recurso em 01/08/2024, conclui-se que o recurso em tela é tempestivo.

15. 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.

16. Portanto, constata-se que foram preenchidos todos os pressupostos para o prosseguimento do pleito, conforme disposto no art. 6º da RDC nº 266/2019, razão pela qual o presente recurso administrativo merece ser CONHECIDO, procedendo à análise do mérito.

2.2. Das alegações da recorrente

Destacam-se as seguintes alegações da empresa:

(...)

1. DAS RAZÕES RECURSAIS

- 2.4.1 Do descumprimento dos critérios para a realização dos estudos de estabilidade em componentes não radioativos.

Quanto a este ponto, a Gerência se atém aos mesmos fatos já justificados e apresentados, na sua totalidade, aos autos do processo de registro, pela Recorrente.

Afirma ainda, no voto n. 16/2024, que: “o teste de biodistribuição ainda não foi realizado nas amostras da validação de transporte e que tal teste ainda será aditado ao processo, o referido teste resta faltante”.

Primeiramente, como se observa, o relatório de validação de transporte contemplando os resultados do teste de distribuição biológica em 03 amostras do produto foi apresentado sob expediente n. 3974246215. Neste sentido, não há quaisquer justificativas para o não acolhimento dos resultados obtidos neste relatório por esta ilustre Gerência, o qual está anexado, novamente, nesta petição (DOC. 2).

Contudo, em cumprimento ao disposto e considerando as exigências anteriores quanto a este item - as quais reitera nesta oportunidade - cabem as seguintes explicações sobre estudos de estabilidades já apresentados pela Recorrente:

i A realização do estudo de fotoestabilidade foi conduzida pela Recorrente e importadora, a MJM. De acordo com a legislação atualmente em vigor, a RDC 318/2019, não há impedimento da empresa importadora para a execução e apresentação do estudo. Informamos o protocolo e relatório do estudo aprovado (doc. já anexado aos autos, sob expediente n. 0742998215).

ii O teste de biodistribuição foi realizado nas amostras da validação de transporte conforme verifica-se nas páginas 38, 47 e 56 do DOC.2 (doc. Já anexado aos autos, sob expediente 3974246215). Ressalta-se, pois, é importante: a realização de qualificação de transporte desafiou o produto na sua condição de transporte, assegurando dessa forma, a manutenção da qualidade e estabilidade do produto, mesmo após sua importação. Os resultados permaneceram dentro das especificações estabelecidas para o produto.

iii O fabricante do TRODAT informa, ainda, que o frasco não é multidoso, ou seja, o conteúdo é reconstituído com o volume e radioatividade suficientes para ser administrado em um único paciente. Assim, justifica-se, novamente, a ausência do estudo de estabilidade seguido da retirada sucessiva de doses. De modo a corroborar com dados de estabilidade, foi apresentado um estudo de estabilidade pós-marcado, onde doses foram retiradas a cada hora, e o mesmo manteve-se estável por até 4 horas após a marcação com o radionuclídeo (doc. já anexado aos autos, sob expediente n. 4276179203).

iv Por fim, de acordo com RDC 318/2019 e Guia nº 28 de 11 de novembro de 2019, a quantificação de produção de degradação forçada só é obrigatória para Radiofármacos nos seguintes casos:

a. Estes forem citados em monografias presentes em compêndios oficiais; ou

b. Houver produtos de degradação que apresentem relevante toxicidade ou que possam gerar ineficácia terapêutica.

(...)

- 2.4.2 Da insuficiência de comparabilidade entre os diferentes locais de fabricação do produto ao longo do desenvolvimento.

Em resposta ao presente item, a Recorrente informa que em cumprimento à notificação de exigência, foi solicitado um estudo de comparabilidade, na qual deveriam ser apresentados ensaios físico-químicos, os quais foram anexados.

(...)

- 2.4.3 Das informações sobre a caracterização do princípio ativo

Verifica-se, quanto a este item, que a gerência não efetuou a análise dos documentos do IFA submetidos diretamente pelo fabricante, sob expediente n. 0825410231, contrariando o solicitado no voto n. 60/2022, conforme citado abaixo:

“(…) Voto por conhecer do recurso e DAR-LHE PROVIMENTO determinando a remessa dos autos para a Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos para análise de todos os documentos apresentados pela recorrente e, se necessário, que seja exarada exigência técnica para esclarecimentos.”.
(grifo nosso).

Assim, considerando que a Gerência Geral não fez o quanto determinado pela própria Diretoria Colegiada em decisão anterior, não restam dúvidas que é necessária, no mínimo, a anulação da decisão para que esta cumpra ordem desta Ilustre Diretoria.

(...)

- 2.4.4 Das informações da validação do processo produtivo.

Esclarecemos que, o relatório de validação de processo produtivo, apresentado sob expediente n. 0833868233, contém as justificativas para os controles em processos, etapas críticas e demais informações requeridas em legislação específica.

Novamente deixou a Gerência Geral de Recursos de analisar o presente recurso em razão de alegada intempestividade da apresentação dos estudos, o que não pode prevalecer, razão pela qual reitera os pontos já trazidos nesta minuta.

Ora, Prezados Julgadores! O excesso de formalismo não deve prevalecer tendo em vista que o produto a ser pleiteado é de suma relevância para a saúde pública brasileira! Adicionalmente, descumpre-se o solicitado pelo Relator conforme o voto n 60/2022.

(...)

- 2.4.6 Da inadequação dos documentos sobre validação dos métodos analíticos.

Em relação ao presente item, ressaltamos, novamente,

que a Recorrente apresentou as devidas validações analíticas, de acordo com a normativa brasileira vigente, bem como as justificativas técnicas a esta Agência, aditadas aos autos do processo.

Contudo, conforme se observa, esta etapa de controle de qualidade adicional ao produto, realizada pela Recorrente, sequer foi levada em consideração por esta ilustre Gerência.

Ainda, é inferido no voto n. 16/2024 que: “Pelo exposto, depreende-se que a requerente não trouxe nenhuma informação técnica nova, diferente das já apresentadas no processo, não havendo subsídios para a reversão deste item de indeferimento.”

Entretanto, conclui-se que no caso de novas informações técnicas disponibilizadas pela empresa, estas também não seriam analisadas, tendo em vista que a empresa apresentou documentações a outros itens de indeferimento, e pela intempestividade da apresentação, não foram aceitas por esta Agência.

Ressalta-se, novamente, porque é importante, que dado o tempo de uso do produto no Brasil, e no mundo do TRODAT-1, pode-se inferir a existência de fatos clínicos que assegurem a segurança, qualidade e eficácia do radiofármaco.

Desta forma, levando em consideração as validações analíticas apensadas aos autos, além da sua importância, do seu tempo de uso, do nº de exames SPECT realizados anualmente, da estimativa de pacientes com Doença de Parkinson ao longo dos anos,

da indisponibilidade de um produto equivalente e da busca incessante por alternativas diagnósticas que forneçam o correto tratamento e projeção da doença, entendemos que presente item deve ser revisto.

2.3. **Do juízo quanto ao mérito**

17. Resumidamente, o indeferimento da petição de assunto: 10362 - RADIOFÁRMACO - Registro de Medicamento Radiofármaco NOVO componente não radioativo para marcação foi mantido por meio do Voto nº 16/2024-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA em razão das seguintes inadequações:

17.1. a) descumprimento dos critérios para a realização dos estudos de estabilidade em componentes não radioativos;

17.2. b) não ter apresentado, de forma satisfatória, a documentação clínica de comparabilidade entre os vários locais de fabricação ao longo do desenvolvimento do produto, necessária para a comprovação da sua eficácia terapêutica e segurança;

17.3. c) as informações sobre a caracterização do princípio ativo terem sido insuficientes, quanto à elucidação da estrutura e outras características e impurezas;

17.4. d) deficiência da documentação relacionada à validação do processo produtivo;

17.5. e) documentação sobre validação dos métodos analíticos inadequada e

17.6. f) segurança e eficácia do produto não foram demonstradas; com base no Inciso I do art. 23, Inciso III do art. 30, Inciso I, Alínea “c” do Inciso VI, Incisos IX e X do art. 31 e Inciso III do art. 33 da RDC nº 64/2009; art.

16 da RDC nº 738/2022; itens 5.2, 8 e 9 da Seção II da IN nº 80/2020. RDC nº 166/2017.

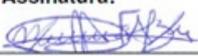
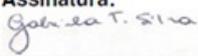
2.3.1. **Do descumprimento dos critérios para a realização dos estudos de estabilidade em componentes não radioativos**

18. O ofício de indeferimento apontou que a apresentação do relatório de validação analítica do método adotado pela empresa para os estudos de biodistribuição não atendem ao requerido e não modificam o indeferimento anteriormente proferido.

19. No recurso em tela, a empresa alega que o relatório de validação de transporte contemplando os resultados do teste de distribuição biológica em 3 (três) amostras do produto foi apresentado sob expediente nº 3974246/21-5 (recurso de 2ª instância protocolado em 08/10/2021, páginas 38, 47 e 56 do DOC.2) e que os resultados permaneceram dentro das especificações estabelecidas para o produto. Que o estudo de fotoestabilidade foi conduzido pela Recorrente e apresentado sob o expediente nº 0742998/21-5 (recurso de 1ª instância protocolado em 24/02/2021). Que foi apresentado no expediente nº 4276179/20-3 (Cumprimento de Exigência protocolado em 03/12/2020) um estudo de estabilidade pós-marcado, onde doses foram retiradas a cada hora, mantendo-se estável por até 4 horas após a marcação com o radionuclídeo. Por fim, que, de acordo com RDC nº 318/2019 e Guia nº 28 de 11/11/2019, a quantificação de produção de degradação forçada só é obrigatória para Radiofármacos que forem citados em monografias presentes em compêndios oficiais ou houver produtos de degradação que apresentem relevante toxicidade ou que possam gerar ineficácia terapêutica.

20. Sobre o estudo de fotoestabilidade, este não foi apresentado na solicitação de registro, mas a empresa alega ter sido realizado pela Recorrente, de acordo com a RDC nº 318/2019 e apresentado sob o expediente nº 0742998/21-5 (recurso de 1ª instância protocolado em 24/02/2021). Em consulta ao expediente citado, constatou-se o envio do Relatório de Fotoestabilidade por meio do "Doc. 9 - RE-EFT-019 - Relatório de Estudo de Fotoestabilidade TRODAT Ver.pdf":

21.

	RELATÓRIO DE ESTUDO DE FOTOESTABILIDADE	Código: RE-EFT-019
		Versão: 00
		Página: 1 de 3
TRODAT-1		
Elaborado por: Deborah Benites do Canto (DC) Assistente de Controle de Qualidade	Data: 23/02/2021	Assinatura: 
Verificado por: Marcos Alba (MA) Coordenador de Controle de Qualidade	Data: 23/02/2021	Assinatura: 
Verificado por: Gabriela Silva (GS) Supervisora de Assuntos Regulatórios	Data: 23/02/2021	Assinatura: 
Aprovado por: Samantha Dias de Oliveira (SO) Analista de Garantia da Qualidade	Data: 23/02/2021	Assinatura: 
Histórico das Versões		
Emissão	Versão	Descrição das principais alterações
23/02/2021	00	Implantação.

22. Assim, tendo em vista que a área técnica afirmou, no parecer de indeferimento, que os estudos de fotoestabilidade não foram enviados no processo, depreende-se que os referidos estudos não foram avaliados e, sobre este ponto, caberia retorno para análise da área técnica.

23. Entretanto, quanto à biodistribuição, este item já havia sido solicitado no item 39 da Exigência nº 0330058/20-7:

39. Na apresentação dos estudos de estabilidade, observar as especificidades para os componentes não radioativos para marcação com um componente radioativo, que constam no Art. 33 da RDC nº 64/2009: "a validade e as condições recomendadas de armazenamento do produto reconstituído e/ou marcado radioativamente devem ser definidas e justificadas. Devem ser apresentados dados sobre a estabilidade (incluindo a eficiência de marcação e a biodistribuição) do componente não radioativo (para estimativa da validade), do produto reconstituído e/ou marcado

radioativamente utilizando um máximo e mínimo de conteúdo de radionuclídeos e volume do meio de reconstituição (para estabelecer o máximo da validade de marcação). Deve ser realizado o teste de stress do produto." A não realização de algum teste previsto deve ser justificado técnica e cientificamente. [grifo nosso]

24. Note-se que, a solicitação de dados de biodistribuição se referia ao contexto dos estudos de estabilidade, como parte da avaliação do componente não radioativo e para fins de estimativa do prazo de validade, pelo que, a apresentação do relatório de validação analítica do método adotado pela empresa para os estudos de biodistribuição não atende ao requerido, em inobservância às especificidades preconizadas na legislação para componentes não radioativos para marcação com um componente radioativo.

25. Sobre o estudo de estabilidade pós-marcado, citado pela recorrente, entende-se que, como foi enviado no Cumprimento de Exigência de expediente nº 4276179/20-3, protocolado em 03/12/2020, tal estudo já foi avaliado e, portanto, considerado para o indeferimento do pleito.

26. Pelo exposto, a recorrente não conseguiu comprovar o cumprimento dos critérios para a realização dos estudos de estabilidade em componentes não radioativos, disposto no Inciso III do art. 33 da RDC nº 64/2009, norma vigente à época do protocolo do registro.

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

(...)

III - para os componentes não-radioativos para marcação com um componente radioativo, a validade e as condições recomendadas de armazenamento do produto reconstituído e/ou marcado radioativamente devem ser definidas e justificadas.

Devem ser apresentados dados sobre a estabilidade (incluindo a eficiência de marcação e a biodistribuição) do componente não radioativo (para estimativa da validade), do produto reconstituído e/ou marcado radioativamente utilizando um máximo e mínimo de conteúdo de radionuclídeos e volume do meio de reconstituição (para estabelecer o máximo da validade de marcação). Deve ser realizado o teste de stress do produto;

27. Complementarmente, a atual norma, que regula o peticionamento de registro de radiofármacos, a RDC nº 738/2022, em seu art. 12, prevê o envio de documentos relacionados na Instrução Normativa - IN nº 80/2020, a qual confirma a necessidade dos estudos de estabilidade, não tendo sido atendido o item 1.3- componentes não radioativos para marcação, da Seção III - Relatório de Estabilidade:

RDC nº 738/2022:

CAPÍTULO IV - REQUISITOS PARA O REGISTRO DE RADIOFÁRMACOS

Seção I - Documentação para Registro

(...)

Art. 12. No ato do protocolo de pedido de registro de um radiofármaco, a empresa deve peticionar um processo único, apresentando todos os documentos previstos nesta Resolução e os relacionados na Instrução Normativa - IN nº 80, de 16 de dezembro de 2020, publicada no DOU de 245, de 23 de dezembro de 2020, Seção 1, pág. 130, ou outra que vier a substituí-la.

Instrução Normativa - IN nº 80/2020:

Anexo II - Da Documentação Técnica da Qualidade

(...)

Seção III - Relatório de Estabilidade
<p>1 - No ato do protocolo de pedido de registro de radiofármaco o proponente deverá apresentar os resultados do estudo de estabilidade acelerada e de longa duração para, no mínimo, três lotes, de acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC n° 318, de 6 de novembro de 2019, e suas atualizações. Devendo ser observadas as seguintes especificidades:</p> <p>1.1 - Para os radiofármacos prontos para o uso, o estudo deve ser feito com a concentração máxima do produto. O prazo de validade após o tempo de produção deve ser estabelecido. O estabelecimento da validade após calibração também pode ser aceito, uma vez que o período de tempo entre a produção e a calibração é conhecido. A relação entre a data de produção, a data de calibração e a data de uso devem ser estabelecidas. A influência do tempo na especificação do produto (ex: pureza radionuclídica) e na sua eficiência devem ser descritas;</p> <p>1.2 - Para a submissão do estudo de estabilidade, quando não for possível a realização do estudo de longa duração de 12 (doze) meses e do acelerado de 6 (seis) meses, a frequência do teste deve ser adaptada, de forma que os dados de, no mínimo, 5 (cinco) pontos de teste (incluindo o inicial) sejam apresentados na submissão;</p> <p>1.3 - Para os componentes não-radioativos para marcação com um componente radioativo, a validade e as condições recomendadas de armazenamento do produto reconstituído e/ou marcado radioativamente devem ser definidas e justificadas. Devem ser apresentados dados sobre a estabilidade (incluindo a eficiência de marcação e a biodistribuição, quando aplicável) do componente não radioativo (para estimativa da validade), do produto reconstituído e/ou marcado radioativamente utilizando um máximo de conteúdo de radionuclídeos e volume do meio de reconstituição (para estabelecer o máximo da validade de marcação). Sempre que aplicável, deve ser realizado o teste de degradação forçada do produto;</p> <p>1.4 - Para os componentes não-radioativos para marcação com um componente radioativo, nos quais seja possível a utilização de mais de um eluato de radionuclídeo (mesmo radionuclídeo, porém fabricantes distintos) ou solução de radionuclídeo, o estudo de estabilidade pós-marcação deve ser realizado com todas as opções possíveis;</p> <p>1.5 - Para os eluatos provenientes dos geradores de radionuclídeos, devem ser definidas e justificadas a validade e as condições recomendadas de armazenamento dos diferentes materiais que permitem a eluição. Deve ser apresentada a influência do tempo e frequência da eluição na qualidade do eluato;</p> <p>1.6 - Para os radiofármacos preparados em frascos multidose, a estabilidade seguida da retirada sucessiva de doses, simulando o uso real do produto, deve ser investigada e estabelecida, estando de acordo com o prazo de utilização proposto; e</p> <p>1.7 - O estudo de estabilidade também deve ser realizado para os precursores radiofarmacêuticos, de forma a comprovar a qualidade da solução nas condições estabelecidas.</p>

28. Pelo exposto, entendo por ser procedente a alegação da empresa para que o estudo de fotoestabilidade, expediente nº 0742998/21-5, deva ser avaliado pelas unidades organizacionais competentes, não obstante, não se vislumbra a reversão da decisão de 1ª instância quanto à inadequação comprovação de estabilidade do produto (estudos de biodistribuição e estabilidade pós-marcado).

2.3.2. Da insuficiência de comparabilidade entre os diferentes locais de fabricação do produto ao longo do desenvolvimento

29. Sobre este item, a recorrente trouxe exatamente as mesmas alegações já apresentadas no recurso de 1ª instância e acrescentou que, no Voto nº 16/2024-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, os itens normativos, apontados como descumpridos, se referem ao relatório de segurança e eficácia, na qual não se vislumbra pontos específicos de um estudo de comparabilidade entre diferentes locais de fabricação.

30. Ora, não se pode assegurar a eficácia e a segurança do produto, sem que os possíveis impactos, das mudanças relacionadas aos diferentes locais de fabricação, sejam devidamente avaliados por meio do estudo de comparabilidade. Tal estudo foi objeto de notificação de exigência. Entretanto, os documentos apresentados pela empresa foram insuficientes e insatisfatórios e não houve apresentação de novos estudos de comparabilidade, mas, apenas, alegações em torno de declarações emitidas pelos fabricantes do produto, já apresentadas em instância anterior.

31. Quando vários locais de fabricação são introduzidos ao longo do desenvolvimento farmacêutico e clínico, espera-se que seja demonstrado um elevado grau de comparabilidade, por meio de abordagem fundamentada e consistente, incluindo a avaliação de comparabilidade do processo de fabricação e equivalência dos métodos analíticos em todos os locais, por meio da avaliação dos parâmetros do processo e do controle no processo, a fim de validar a transferência do processo. Além disso, deve ser demonstrada a comparabilidade do próprio produto, por meio de ensaios analíticos de caracterização e controle de qualidade. Esses aspectos são fundamentais para assegurar que a mudança não impactou sobre a qualidade, eficácia e segurança do produto.

32. Assim, o motivo de indeferimento não foi superado, mantendo-se a insuficiência da documentação clínica de comparabilidade entre os vários locais de fabricação ao longo do desenvolvimento do produto, necessária para a comprovação da eficácia terapêutica e segurança do produto, nos termos do art. 23 da RDC nº 64/2009, bem como do art. 16 da atual RDC nº 738/2022.

33. Pelo exposto, não se vislumbra a reversão da decisão

já proferida em 1ª instância recursal quanto a este aspecto.

2.3.3. Das informações sobre a caracterização do princípio ativo

34. O item de indeferimento se deu em razão das informações sobre a caracterização do princípio ativo terem sido insuficientes, quanto à elucidação da estrutura e outras características e impurezas.

35. No recurso, a recorrente alega, mais uma vez, os documentos do IFA foram submetidos diretamente pelo fabricante, sob expediente nº 0825410/23-1 e que a área técnica não efetuou a análise dos documentos, contrariando o solicitado no Voto nº 60/2022/SEI/DIRE5/ANVISA:

(...) Voto por conhecer do recurso e DAR-LHE PROVIMENTO determinando a remessa dos autos para a Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos para análise de todos os documentos apresentados pela recorrente e, se necessário, que seja exarada exigência técnica para esclarecimentos.

36. A GGREC, em fase de avaliação de retratação, se manifestou pela improcedência da alegação sob justificativa de que tais provas constituíam fato novo, vejamos:

"Ocorre que, o Voto nº 60/2022/SEI/DIRE5/ANVISA, foi publicado em 19/05/2022 por meio do Aresto nº 1.505 e o referido expediente nº 0825410/23-1, citado pela recorrente, somente foi protocolado em 08/08/2023, via Aditamento, quando o segundo indeferimento já havia sido publicado (10/07/2023).

Assim sendo, os documentos relacionados ao IFA, apensados no referido expediente, não constituíam o processo na fase de reanálise determinada por meio do Voto da DIRE5. Ademais, a insuficiência das informações sobre a caracterização do princípio ativo já havia sido apontada desde o primeiro indeferimento do pleito, por meio do Ofício nº 0320594211, acessado pela empresa em 25/01/2021.

Portanto, somente após 2 anos e 8 meses transcorridos do comunicado, que a recorrente protocolou documentos para fins de adequação, de forma muito tardia e, ainda, em fase recursal, **não cabendo a análise dos documentos para fins de reversão do indeferimento por ser considerado fato novo.**

Pelo exposto, não se vislumbra a reversão da decisão já proferida em 1ª instância recursal." (Grifo nosso)

37. Neste quesito, calha ser imperioso recapitular as diretrizes jurídica emanadas nos termos do PARECER n. 00016/2023/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU (2224795), da Procuradoria federal junto à Anvisa:

g) devem ser aceitos, seja na primeira instância, seja no recurso administrativos, os documentos novos que visem a comprovar fatos ocorridos depois da petição inicial (desde que ela tenha sido integralmente instruída com a documentação exigida pelos regulamentos técnicos incidentes) ou a esclarecer dúvidas que tenham surgido no curso do processo; e

h) a cláusula geral do *venire contra factum proprio* impõe que sejam aceitos em sede de recurso administrativo documentos que, embora se caracterizem como provas que obrigatoriamente deveriam ter instruído a petição inicial, foram objeto de exigência em primeira instância pela área técnica responsável pela análise do pedido de registro ou renovação de registro. Pelo mesmo motivo, deve ser admitida a juntada de documentos obrigatórios, mesmo após a petição inicial (como aditamento ou em sede de recurso), quando a empresa requerente do registro instruiu o pedido em estrita conformidade com orientações anteriormente recebidas das áreas técnicas da Anvisa.

38. Ante o exposto, com todas as vênias à manifestação da GGREC, entendo por ser procedente a alegação da empresa para que a documentação aportada nos autos do expediente nº

0825410/23-1 seja avaliada pelas unidades organizacionais competentes.

2.3.4. **Das informações da validação do processo produtivo**

39. O item de indeferimento se deu em razão de, na validação do processo de fabricação do produto, não terem sido apresentadas informações fundamentais para a avaliação dos resultados, tais como: análise de risco e justificativa sobre as etapas e parâmetros considerados críticos nas variáveis do processo produtivo, justificativa sobre os controles em processo propostos e critérios adequados de aceitação dos controles em processo.

40. No recurso em pauta, a empresa alega que o relatório de validação de processo produtivo foi apresentado sob expediente nº 0833868/23-3, que a Gerência Geral de Recursos-GGREC deixou de analisar o documento em razão de alegada intempestividade da apresentação dos estudos, o que seria excesso de formalismo, não devendo prevalecer tendo em vista a relevância do produto para a saúde pública brasileira. Somado a isto, alega que houve descumprimento do solicitado pelo Relator no Voto nº 60/2022/SEI/DIRE5/ANVISA.

41. A GGREC, em fase de avaliação de retratação, se manifestou pela improcedência da alegação sob justificativa de que tais provas constituiriam fato novo, vejamos:

Mais uma vez, o Voto nº 60/2022/SEI/DIRE5/ANVISA foi citado pela recorrente de forma descabida, uma vez que, tal voto foi publicado em 19/05/2022 por meio do Aresto nº 1.505 e o referido expediente nº 0833868/23-3, se trata de Recurso administrativo de 1ª instância protocolado em 09/08/2023, sendo que, o segundo indeferimento já havia sido publicado (10/07/2023), tendo passado a fase que amparava a reavaliação de documentos determinada por meio do Voto da DIRE5.

Dessa forma, a apresentação de documentos técnicos faltantes como parte de recurso administrativo é inadequada, sob pena de querer transformar a fase recursal em fase de análise.

Ainda mais, por considerar que a insuficiência das informações sobre a validação do processo produtivo foi apontada desde o primeiro indeferimento do pleito, por meio do Ofício nº 0320594211, acessado pela empresa em 25/01/2021.

Portanto, somente após 2 anos e 8 meses transcorridos do comunicado, que a recorrente protocolou documentos para fins de adequação, de forma muito tardia e, ainda, em fase recursal, **não cabendo a análise dos documentos para fins de reversão do indeferimento por ser considerado fato novo.**

Pelo exposto, não se vislumbra a reversão da decisão, ora proferida.

42. Ante o exposto, com todas as vênias à manifestação da GGREC, repisando o disposto no parágrafo 37 deste voto, entendo por ser procedente a alegação da empresa para que a documentação aportada nos autos do expediente nº 0833868/23-3 seja avaliada pelas unidades organizacionais competentes.

2.3.5. **Da inadequação dos documentos sobre validação dos métodos analíticos**

43. Sobre este item de indeferimento, a recorrente afirma, novamente, ter apresentado as devidas validações analíticas, de acordo com a normativa brasileira vigente, e alega que, se tivesse apresentado novas informações técnicas, estas também não seriam analisadas, tendo em vista que a empresa apresentou documentações a outros itens de indeferimento, e pela intempestividade da apresentação, não foram aceitas pela Agência.

44. Destaque-se que, conforme já explicado em instância

anterior, o Método Analítico METLCQ-080 foi analisado e suas inadequações detalhadas no item 4.5 do primeiro indeferimento do pleito, por meio do Ofício nº 0320594211, acessado pela empresa em 25/01/2021.

45. Assim, os documentos sobre validação dos métodos analíticos foram considerados em desacordo com a RDC nº 166/2017, como também com os incisos IX e X do art. 31 da RDC nº 64/2009 e a Instrução Normativa nº 80/2020, Seção II (relatório de produção e controle de qualidade), itens 8 e 9- controle de qualidade.

46. Pelo exposto, não se vislumbra a reversão da decisão de 1ª instância recursal quanto a este aspecto.

2.3.6. **Da conclusão**

47. Ante ao exposto, em entendo por ser procedente a alegação da recorrente da pertinência para avaliação pelas unidades organizacionais competentes da documentação aportada nos autos do processo sob expediente nº 0742998/21-5 (estudo de fotoestabilidade), expediente nº 0825410/23-1 (caracterização do insumo ativo) e expediente nº 0833868/23-3 (validação do processo produtivo).

48. No entanto, apesar da supracitada procedência de algumas das alegações, a empresa não demonstrou a superação de todos os itens motivadores do indeferimento, quais sejam:

48.1. Não comprovação do cumprimento dos critérios para a realização dos estudos de estabilidade em componentes não radioativos, disposto no Inciso III do art. 33 da RDC nº 64/2009, norma vigente à época do protocolo do registro, tampouco, a norma atual (art. 12 da 738/2022 e item 1.3 da seção III da IN nº 80/2020).

48.2. Insuficiência da documentação clínica de comparabilidade entre os vários locais de fabricação ao longo do desenvolvimento do produto, necessária para a comprovação da eficácia terapêutica e segurança do produto, nos termos do art. 23 da RDC nº 64/2009, bem como do art. 16 da atual RDC nº 738/2022.

48.3. A validação dos métodos analíticos está em desacordo com a RDC nº 166/2017, como também com os incisos IX e X do art. 31 da RDC nº 64/2009 e a Instrução Normativa nº 80/2020, Seção II (relatório de produção e controle de qualidade), itens 8 e 9- controle de qualidade.

3. **VOTO**

49. Ante o exposto, decido pelo CONHECIMENTO do recurso e por negar-lhe PROVIMENTO, ratificando-se o indeferimento da petição de Registro do medicamento radiofármaco TRODAT-1 (126 µg, pó liofilizado, solução injetável).

50. É o meu voto que submeto às considerações dessa DICOL, por meio de Circuito Deliberativo.

Meiruze Sousa Freitas

Diretora / Segunda Diretoria



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 14/11/2024, às 20:52, 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 **3262049** e o código CRC **C9A78CD3**.

Referência: Processo nº
25351.900177/2024-34

SEI nº 3262049