

VOTO Nº 5/2024/SEI/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.941703/2023-35

Expediente nº 0031414/24-9

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 aos marcadores Myogenin e Caldesmon; iii) o histórico de mais de 10 anos de registro sem relatos de eventos graves associados aos produtos, conforme dados disponíveis no Notivisa, no SISTEC e em busca em sites internacionais; iv) o planejamento por parte do fabricante de execução e conclusão, até 2027, 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; 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 2727937 da empresa Roche Diagnóstica Brasil Ltda, inscrita sob o CNPJ 30.280.358/0001-86, estabelecida a Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, nº 691, 2º andar - Várzea de Baixo - CEP: 04730-903 - São Paulo - SP, de excepcionalidade para o requisito de estabilidade em tempo real, definido na Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 36, de 26 de agosto de 2015, que dispõe sobre a classificação de risco, os regimes de controle de cadastro e registro e os requisitos de rotulagem e instruções de uso de produtos para diagnóstico in vitro, inclusive seus instrumentos.

A excepcionalidade refere-se a petição de revalidação de registro (expediente nº 1421916/23-1) dos produtos "Família de tumores musculares e outras doenças" regularizados desde 2009 sob o nº 10287410810.

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 2027 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.

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 29/2023/SEI/GEVIT/GGTPS/DIRE3/ANVISA 2746442.

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 tumores musculares e outras doenças" regularizados sob o nº 10287410810 (ocorrido em 2009), e também da primeira revalidação (ocorrida em 2013) 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 tumores musculares e outras doenças" agrupa diferentes produtos, a saber: "Cell Marque, muscle specific actin; Myogenin e Caldesmon" todos utilizados como marcadores tumorais. **E de acordo com a área técnica, não foram identificados no banco de dados outros registros voltados aos marcadores Myogenin e Caldesmon. Motivo pelo qual afirmou a GEVIT/GGTPS que, a caso não seja possível a revalidação dos referidos produto, há potencial risco de desabastecimento do mercado.**

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, e a ausência de relatos de eventos graves associados aos produtos, 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 14 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 2027, 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 MUSCULARES E DISTÚRBIOS MUSCULARES não identificamos outras empresas que possam ofertar os marcadores Myogenin e Caldesmon.

Dado o risco de desabastecimento do mercado, a atualização da documentação de desempenho e gerenciamento de risco, o histórico de mais de 10 anos de registro sem relatos de eventos graves associados aos produtos, consideramos viável a concessão da excepcionalidade, caso a diretoria concorde com os argumentos elencados nesta Nota Técnica.

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 9/2024/SEI/GETEC/GGMON/DIRE5/ANVISA 2758746. Informou aquela área técnica que **que não foram identificados no Notivisa notificações envolvendo o registro 10287410810**. Ainda esclareceu que do total de notificações registradas sob o CNPJ 30.280358/0001-86, a empresa foi responsável pelo cadastramento de 66,67% das notificações em

observância a RDC nº 67, de 21 de dezembro de 2009 (que tornou compulsória a notificação para as empresas detentoras de registro no Brasil), e que o resultado do processo de investigação apresentado, tem se mostrado adequado, atendendo as solicitações emitidas pela GETEC. Ademais esclareceu que o Notivisa mantém registros das notificações captadas pelos serviços de saúde/profissionais de saúde e empresas detentoras de registro desde janeiro de 2007 (ao menos 2 anos antes da regularização do produto no Brasil, datado de 2009, de acordo com o Datavisa).

Adicionalmente, a GETEC/GGMON esclareceu que, em relação as ações de campo, **não há registros ou alertas publicados, por meio do SISTEC, envolvendo o produto alvo do pedido de excepcionalidade**. Conforme RDC nº 23, de 4 de abril de 2012, substituída pela RDC nº 551, de 30 de agosto de 2021, as empresas são obrigadas a informar sobre as ações de campo envolvendo os produtos comercializados no Brasil. Além disso, informou aquela área técnica que **não foram identificadas ações de campo envolvendo os produtos acima nominados em busca em sites internacionais** (FDA – Estados Unidos, Health Canada, TGA- Austrália, BfArM – Alemanha).

Por fim a GETEC/GGMON informou que as empresas detentoras de registro são responsáveis pelo monitoramento do comportamento de seus produtos, visando um adequado gerenciamento de riscos e a estrita observância das boas práticas de fabricação, e, ainda, que os serviços de saúde, visando a segurança do paciente, também têm a obrigatoriedade de notificar eventos ocorridos envolvendo produtos sob vigilância sanitária em uso no processo de assistência/cuidado/prestação de serviço, conforme determina a Resolução - RDC 36, de 25 de julho de 2013. Neste sentido, destacou aquela área técnica que **não há qualquer notificação relacionada aos produtos em questão registradas pelos serviços de saúde, em sua prática de uso dos produtos (conforme determina a RDC 36, de 2013), e nem pela empresa (conforme critérios definidos na RDC 67, de 2009, que são considerados os mais críticos em relação a possíveis eventos envolvendo os produtos (óbito, séria ameaça a saúde pública, falsificação, evento adverso grave - sem óbito associado, evento adverso não grave - cuja recorrência tem potencial de causar evento adverso grave, queixa técnica com potencial de dano).**

Assim, concluiu a GETEC/GGMON que não há dados de vigilância pós comercialização que desabonem o pedido de excepcionalidade pleiteado pela empresa, nos seguintes termos:

Desta forma, considerando os dados disponíveis no Notivisa e no SISTEC, informamos que a Gerência de Tecnovigilância não possui dados de vigilância pós comercialização que desabonem o pedido de excepcionalidade pleiteado pela empresa.

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 aos marcadores Myogenin e Caldesmon; iii) o histórico de mais de 10 anos de registro sem relatos de eventos graves associados aos produtos, conforme dados disponíveis no Notivisa, no SISTEC e em busca em sites internacionais; iv) o planejamento por parte do fabricante de execução e conclusão, até 2027, 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; entende-se viável a concessão da excepcionalidade.

3. **Voto**

Diante do exposto, **VOTO FAVORALMENTE à concessão de excepcionalidade, à empresa Roche Diagnóstica Brasil Ltda, de requisito de estabilidade, definido na Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 36, de 26 de agosto de 2015, para revalidação do registro de produto sob o número 10287410810** (expediente nº 1421916/23-1), referente a família de produtos para em diagnóstico in vitro, cujo nome comercial é "Família de tumores musculares e outras doenças", a qual apresenta os componentes "Cell Marque, muscle specific actin; Myogenin e Caldesmon".

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 10/01/2024, às 17:54,



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 **2760430** e o código CRC **413F2844**.

Referência: Processo nº
25351.941703/2023-35

SEI nº 2760430