

VOTO Nº 191/2024/SEI/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.812441/2024-83

Expediente nº 1097032/24-8

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; 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 3094598) 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 10287410858) dos produtos "Família Tumor Gastrointestinal_Cell Marque - Roche" 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 2028 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 22/2024/SEI/GEVIT/GGTPS/DIRE3/ANVISA (3097074).

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 Tumor Gastrointestinal Cell Marque - Roche" regularizados sob o nº 10287410858 (ocorrido em 2010), e também da primeira revalidação (ocorrida em 2014) 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 Tumor Gastrointestinal Cell Marque - Roche" agrupa diferentes componetes, a saber: Beta-Catenin, CA 19-9, CDX-2, Cytokeratin 19, Cytokeratin, Galectin-3, MUC2, MUC5AC, MUC6, Villin, DOG1, Phosphohistone-H3, Glutamine Synthetase.

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 DO TRATO GASTROINTESTINAL identificamos no banco de dados outros registros (80000230035/80000230038/10337990044) voltados somente a alguns marcadores havendo, portanto, potencial risco de desabastecimento do mercado, caso não seja possível a revalidação.

Dado o risco de desabastecimento do mercado, a atualização da documentação de desempenho e gerenciamento de risco, sugerimos consulta à Gerência de Tecnovigilância (GETEC) quanto a ocorrência de eventos graves associados aos produtos nos 14 anos de vigência do registro. Na ausência ocorrências no pós-mercado, 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 86/2024/SEI/GETEC/GGMON/DIRE5/ANVISA (3107557). 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 10287410858.

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:

"(...) feita uma busca na base de dados de notificação do Notivisa, de Ação de Campo e de Alertas de Tecnovigilância publicados e não foram identificadas notificações e alertas associados aos números de registro 10287410858 (...)

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 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; entende-se viável a concessão da excepcionalidade.

3. **Voto**

Diante do exposto, **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 26 de agosto de 2015, para revalidação do registro de produto sob o número 10287410858 (expediente nº 1037066/24-3).** Esta revalidação é referente a família de produtos para em diagnóstico in vitro, cujo nome comercial é 'Família de Tumor Gastrointestinal Cell Marque - Roche', regularizado desde 2010 sob o nº 10287410858. A família de produtos agrupa os componentes Beta-Catenin, CA 19-9, CDX-2, Cytokeratin 19, Cytokeratin, Galectin-3, MUC2, MUC5AC, MUC6, Villin, DOG1, Phosphohistone-H3, Glutamine Synthetase, 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 19/08/2024, às 18:43, 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 **3108123** e o código CRC **0F5381AD**.

Referência: Processo nº
25351.812441/2024-83

SEI nº 3108123