

VOTO Nº 75/2025/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.381469/2015-99

Expediente nº 1134307/24-1

REGISTRO. RADIOFÁRMACO.
REGISTRO NO PAÍS DE ORIGEM.
CONTROLE DE QUALIDADE DO
PRODUTO ACABADO. CONTROLE
DE IMPUREZAS. PROCESSO DE
PRODUÇÃO. VALIDAÇÃO DE
METODOLOGIA. ESTUDOS DE
ESTABILIDADE. BULA

**VOTO POR CONHECER DO
RECURSO E NEGAR-LHE
PROVIMENTO.**

Área responsável: Gerência-Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas (GGBIO)

Relator: Daniel Meirelles Fernandes Pereira

1. Relatório

Trata-se de recurso de 2ª instância administrativa, interposto pela empresa MJM Produtos Farmacêuticos e de Radioproteção Ltda. referente ao indeferimento da petição de 10364 - RADIOFÁRMACO - Registro de Medicamento Radiofármaco NOVO radionuclídeo do produto Radioisótopo Primário Gerador ITG Germânio-68/Gálio-68, sob o expediente nº 0550966/15-1, processo nº 25351.381469/2015-99, em face da deliberação da Gerência-Geral de Recursos, na Sessão de Julgamento Ordinária nº 11 realizada no dia 24 de abril de 2024, que decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 11/2024-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.

Em 18/06/2015, a empresa protocolou o pedido do Registro de radiofármaco Gerador ITG Ge-68/Ga-68, fabricado pela empresa alemã ITM Medical Isotopes GmbH, indicado para o diagnóstico do câncer de próstata e de tumores neuroendócrinos, entre outros.

Após análise, em 21/05/2020, foi exarada a Notificação de Exigência nº 1598422/20-2.

Em 02/06/2020, foi protocolado Arquivamento temporário de processo por conta da pandemia de SARS-COV-2, por meio do expediente nº1745112/20-4, petição esta, anuída.

Em 27/01/2021, foi protocolado o cumprimento de exigência por meio do expediente nº 0354761/21-8, o qual foi analisado pela área técnica, mas culminou no primeiro indeferimento do pleito, publicado em 15/03/2021, no DOU nº 49, por meio da Resolução RE nº 1.046 de 10/03/2021.

Em 14/04/2021, a empresa interpôs recurso administrativo contra a decisão, sob o expediente nº 1429278/21-8, o qual foi julgado, tendo sido NEGADO o seu provimento nos termos do Voto nº 252/2021-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, conforme ARESTO nº 1.464, publicado em 28/10/2021, pelo que, em 08/12/2021, a Recorrente protocolou recurso de 2ª instância, sob o nº de expediente 4973427/21-7, sobre o qual a Gerência Geral de Recursos-GGREC, decidiu NÃO SE RETRATAR da decisão por meio do DESPACHO Nº 56/2022-GGREC/GADIP/ANVISA. Entretanto, A Diretoria Colegiada decidiu, por unanimidade, CONHECER E DAR PROVIMENTO ao recurso, com o retorno a área técnica, nos termos do voto do relator - Voto nº 132/2022/SEI/DIRE3/Anvisa, publicado em 03/11/2022, por meio do Aresto nº 1.533, de 31/10/2022.

O processo retornou para análise da área técnica, mas a petição 10364 - RADIOFÁRMACO - Registro de Medicamento Radiofármaco NOVO radionuclídeo foi novamente indeferida, com decisão publicada no DOU nº 215 de 13/11/2023, por meio da Resolução RE nº 4287, de 09/11/2023, tendo a empresa tomado conhecimento dos motivos da decisão por meio do Ofício nº 1228993231 e protocolado, em 14/12/2023, sob o expediente nº 1423899/23-7, novo recurso administrativo de primeira instância.

Em Sessão de Julgamento Ordinária nº 11 realizada no dia 24 de abril de 2024, a GGREC decidiu, por unanimidade,

CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 11/2024-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, conforme Aresto nº 1.634, de 24 de abril de 2024, publicado no DOU nº 80 de 25/04/2024.

Em 30/04/2024, foi lido pela empresa, o Ofício Eletrônico nº 0564267241, informando da decisão proferida em 1ª instância.

Em 19/08/2024, a empresa interpôs o presente recurso administrativo de 2ª instância, sob o expediente nº 1134307/24-1.

É o relato.

2. **Análise**

2.1. Do juízo quanto à admissibilidade

Nos termos do Art. 6º da Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 266/2019, a observância das formalidades legais e a tempestividade são pressupostos objetivos de admissibilidade dos recursos, sendo a legitimidade e o interesse jurídico, pressupostos subjetivos de admissibilidade. A Lei nº 9.784, de 29 de janeiro de 1999 em seu art. 63 estabelece as regras para conhecimento do recurso, como interposição dentro do prazo estabelecido em lei e a legitimidade do responsável pela interposição do recurso.

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 (08 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).

Portanto, 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 30/04/2024, por meio do Ofício nº 0564267241, protocolando o presente recurso em 19/08/2024, conclui-se que o recurso em tela é tempestivo.

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.

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 pelo qual o presente recurso administrativo merece ser CONHECIDO, procedendo à análise do mérito.

2.2. Do juízo quanto ao mérito

O produto Gerador ITG Ge-68/Ga-68 é destinado à produção da solução de cloreto de gálio (^{68}Ga), para radiomarcagem com finalidade diagnóstica. O fabricante do produto é a empresa ITG Isotope Technologies Garching GmbH, uma companhia do grupo ITM Isotopen Technologien München AG. A empresa MJM é única representante comercial do Gerador ITG Ge-68/Ga-68 regularizada para a comercialização do produto no Brasil.

O referido produto está em comercialização no Brasil desde 2012, com respaldo no preconizado pelas RDCs nº 70/2014 e 451/2020. De acordo com dados apresentados pela recorrente, foram preparadas e dispensadas aproximadamente 50 mil doses de Radiofármacos marcados com o eluato de tricloreto de gálio (^{68}Ga) proveniente do Gerador ITG, nos últimos anos, no Brasil.

Desde a publicação do marco regulatório de radiofármacos no Brasil, por meio das Resoluções de Diretoria Colegiada - RDC nº 64/2009 (que estabelecia os requisitos

mínimos para o registro de radiofármacos) e RDC nº 63/2009 (que estabelece os requisitos mínimos a serem observados na fabricação de radiofármacos), que determinaram o prazo de 2 (dois) anos para que o setor regulado se adequasse às suas disposições, a Anvisa tenta evitar o desabastecimento desses medicamentos, dada sua relevância, por meio de atos administrativos, tais como, edição da RDC nº 66/2011, que prorrogou o prazo de adequação inicial; da RDC nº 70/2014, que suspendeu o prazo de adequação vigente à época exclusivamente para os radiofármacos que já estavam em comercialização no país, respaldando sua comercialização pelo protocolo do pedido de registro junto à Anvisa, **situação esta em que se enquadra o presente caso**; e da RDC nº 263, de 19 de fevereiro de 2019, que possibilitou o registro exclusivamente de radiofármacos de **uso consagrado fabricados em território nacional**.

Atualmente estão vigentes a RDC 738 de 28 de julho de 2022 (revogou a RDC 451/2020), que dispõe sobre o registro, notificação, importação e controle de qualidade de radiofármacos, e duas Instruções Normativas, a saber: IN nº 319, de 19 de setembro de 2024 (revogou a IN 80/2020), que regulamenta a documentação necessária para o protocolo de registro de radiofármaco, e IN nº 81, de 16 de dezembro de 2020, que regulamenta a lista de radiofármacos passíveis de apresentarem dados de literatura para comprovação da segurança e eficácia. Embora o novo marco regulatório de 2020 tenha previsto algumas situações e simplificações não contempladas pela RDC nº 64/2009, o mercado de radiofármacos ainda é restrito, sendo muitos deles comercializados com respaldo na RDC nº 70/2014, cujos efeitos valem para processos de registro pendentes de análise na Anvisa.

Conforme mencionado no VOTO Nº 132/2022/SEI/DIRE3/ANVISA, os aditamentos de expedientes nº 0719891/21-4, apresentado em 23/02/2021, e nº 0858821/21-0, de 04/03/2021, não foram apreciados pela área técnica, por serem considerados uma afronta à RDC nº 204/2005, que regulamenta o procedimento de petições submetidas à análise pelos setores técnicos da ANVISA, visto que o prazo para cumprimento da exigência exarada pela área técnica era até 27/01/2021.

RDC 204/2005

Art. 6º O prazo para cumprimento da exigência será de 120 (cento e vinte) dias, improrrogáveis, contados a

partir da data da confirmação de recebimento da exigência.

Adicionalmente, a fabricante ITG Medical Isotopes protocolizou diretamente na Anvisa o expediente nº 0353063219, de 26/01/2021, com 417 páginas, contendo documentação de um lote do radiofármaco produzido em 2020 com validação do processo de produção para purificação do germânio, assim como da carga do gerador e validação do método de controle de qualidade do gerador 68Ge/68Ga para o Método ICPMS e Laurilgaliato em eluato, que também ficara pendente de análise.

Aliado a isso, o diretor relator do referido voto destacou o PARECER n. 35/2018/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU - que consolida os entendimentos do Consultivo no sentido de que, desde que tenha se iniciado adequadamente o processo administrativo, é permitido que situações supervenientes, amparadas por argumentos razoáveis e consistentes tecnicamente, autorizem a juntada de novos documentos para análise técnica enquanto esta não esteja ultimada.

Dessa forma, o referido voto determinou que a petição retornasse para análise pela área técnica, nos seguintes termos:

Ante o exposto, considerando que:

- a) a MJM é a única representante comercial do gerador de Ge68/Ga68 ITM, e está regularizada para a comercialização no Brasil, tendo em vista a RDC nº 70/14, sendo o produto usado pelos serviços de saúde;
- b) a empresa mostrou-se diligente no decorrer do processo, tendo apresentado vasta documentação;
- c) o PARECER n. 35/2018/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU orienta que, desde que tenha se iniciado adequadamente o processo administrativo, é permitido que situações supervenientes, amparadas por argumentos razoáveis e consistentes tecnicamente, autorizem a juntada de novos documentos para análise técnica enquanto esta não esteja ultimada, o que se aplica aos aditamentos realizados antes da decisão da área técnica;
- d) a recorrente realizou a juntada de documentos, ainda que posteriormente ao cumprimento da exigência, para sanar as dúvidas técnicas;
- e) a MJM Produtos Farmacêuticos e de Radioproteção Ltda está apta para fornecer o produto, se registrado, em todo o território nacional;
- f) o produto objeto do presente recurso representa 95%

do mercado;

g) o Gálio 68 é usado como radiomarcador nos exames de PET-CT para avaliação de tumores neuroendócrinos e de próstata, conforme os protocolos clínicos;

h) a Resolução - RDC nº 64/2009, que dispunha sobre o Registro de Radiofármacos e à luz da qual foi protocolado o pedido de registro do produto em 2015, 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, trazendo atualizações importantes, inclusive a possibilidade de isenção de registro e regularização mediante notificação para radiofármacos;

i) foi editada a Instrução Normativa - IN nº 80/2020, que regulamenta a documentação necessária para o protocolo de registro de radiofármaco, à qual a empresa procurou se adequar no decurso no processo para atender às exigências técnicas;

j) a finalidade institucional da Anvisa de promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária;

k) a Anvisa não possui instrumento legal para impedir que os laboratórios descontinuem seus produtos ou que os obrigue a fabricá-los;

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.

Ressalto, para fins de jurisprudência, que o mesmo encaminhamento foi adotado pela Dicol em julgamentos de recursos análogos a este de interesse da mesma empresa, de expedientes nº 3041060/21-3, nº 2871992/21-5 e nº 3974246/21-5.

Nesse cenário, o processo retornou à área técnica para análise da documentação que fora protocolada fora do prazo, sendo dada a possibilidade de emissão de exigência. Após reanálise, no entanto, o processo foi indeferido novamente, sendo os motivos noticiados à empresa por meio do ofício 1228993231, os quais são expostos a seguir:

i. O produto não possui registro no país de origem, Alemanha, nem na União Europeia, em desacordo com o art. 18 da Lei nº 6.360/1976 e com os incisos VII-art. 22

e IV-art. 36 da RDC nº 64/2009. O produto está com a comercialização suspensa na Alemanha e não foi apresentada justificativa técnica clara e plausível sobre os motivos dessa suspensão, nem sobre a impossibilidade de obtenção do registro no país de origem, tendo em vista que esta é condição para comercializar esse tipo de produto no país.

ii. Controle de qualidade e monitoramento do produto, em desacordo com o art. 11 da RDC nº 204/2005: não há previsão de importação direta na RDC nº 64/2009, vigente à época do peticionamento. Além disso, o produto, com prazo proposto de validade de seis meses, não possui meia-vida curta, que impossibilite a importação pelo detentor do registro. Na nova norma de radiofármacos, RDC nº 451/2020, vigente desde 1º de fevereiro de 2021 e que revogou a RDC nº 64/2009, há previsão de importação direta pela unidade hospitalar ou clínica especializada que irá utilizá-lo; no entanto, a empresa solicitante não comprovou os requisitos previstos no art. 29 desta nova norma. Nesse sentido, não há comprovação de que a solicitante do registro possui conhecimento sobre o controle de qualidade e informações de uso dos geradores importados; não foram apresentadas evidências de treinamento dos serviços de saúde quanto à metodologia analítica; e não há indicação de responsabilidade quanto ao descarte do gerador. Portanto, a empresa não cumpriu os itens 19 e 48 da Exigência nº 1598422/20-2, tendo em vista que não evidenciou o cumprimento do documento interno POPSER-082.

iii. Controle de impurezas, em desacordo com a alínea “b”, inciso XII do art. 31 da RDC nº 64/2009: a empresa não demonstrou a capacidade do processo de purificação para eliminar os solventes tolueno, tetraclometano e n-heptano, que integram o processo de fabricação do produto. Os documentos apresentados pela empresa citam os solventes, mas não apresentam discussão de sua origem ou provas de sua remoção. A ausência de discussão dos solventes orgânicos foi objeto de questionamento em exigência.

iv. Descrição do sistema do gerador, em desacordo com a alínea “d” inciso VI do art. 31 da RDC nº 64/2009 e com o art. 11 da RDC nº 204/2005: em resposta à solicitação da Anvisa de discussão sobre os componentes que poderiam ter influência na composição do eluato e no procedimento de eluição empresa apresentou o extrato da patente estadunidense do gerador de gálio 68, nº US 8,487,047 B2, de julho de 2013, documento que não cumpre o solicitado.”

v. Descrição do processo de produção do radionuclídeo, em desacordo com o inciso XVI do art. 31: a empresa apresentou um documento da Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA), sobre a obtenção de radioisótopos de longa duração para serem usados na fabricação de geradores. Não foi apresentada a descrição completa do processo de produção do radionuclídeo, o que descumprir o inciso XVI do art. 31 da RDC 64/2009, que solicita as seguintes informações: descrição da transformação nuclear; transformações que não são de interesse e que podem ocorrer sob as condições de irradiação utilizadas, devido a impurezas isotópicas presentes no material-alvo; condições de irradiação; efeito das variações nas reações nucleares; e descrição e validação dos processos de separação. Além disso, também deveriam ter sido abordadas as possíveis diferenças no processo de fabricação entre os fornecedores. Portanto, não foram apresentadas as informações solicitadas, relativas ao processo de fabricação do produto objeto da solicitação de registro.

vi. Validação do processo de fabricação, em desacordo com o inciso V do art. 31 da RDC nº 64/2009 e com o Guia para a Elaboração do Relatório Sumário de Validação de Processo de Fabricação de Medicamentos: não foi apresentada a estratégia de controle do processo, os controles em processo foram avaliados parcialmente e a análise dos parâmetros de qualidade do produto terminado não demonstrou o resultado de parâmetros essenciais para a garantia de qualidade do produto.

vii. A empresa não apresentou a validação/verificação de todos os métodos compendiais não gerais: não são apresentadas as validações dos métodos de Pureza química do eluato (ICP-MS), identidade” E” (cloreto), realizadas pelo fabricante do produto. Nenhuma validação/verificação de metodologia analítica foi executada pelo importador. Deste modo observa-se o não cumprimento da alínea “a”, inciso X do art. 31 da RDC nº 64/2009, do inciso V do art. 36 da RDC nº 64/2009 e dos art. 5º e 7º da RDC nº 166/2017. Considerando a normativa superveniente RDC nº 738/2022, a documentação apresentada não comprova o cumprimento dos requisitos necessários à dispensa de controle de qualidade do produto por parte da empresa importadora, previsto no art. 26 da RDC nº 738/2022, no caso de importação pelo detentor do registro, e não cumpre os requisitos para importação direta pelos serviços de saúde, conforme art. 29 da RDC nº 238/2022.

viii. Controle de impureza radionuclídica, em desacordo com o inciso IV do art. 62 da Lei nº 6.360/1976 e inciso IV do Art. 31 da RDC nº 64/2009: com relação à

impureza germânio-68, a empresa adotou um limite superior (0,005%) ao estabelecido na monografia da Farmacopeia Europeia (0,001%). Destaca-se que a Farmacopeia Europeia foi admitida pela Anvisa como compêndio oficial por meio da RDC nº 37/2009 e que o inciso IV do artigo 62 da Lei nº 6.360/1976 estabelece ser impróprio para uso o medicamento, droga ou insumo farmacêutico que não satisfizer as exigências da Farmacopeia Brasileira ou de outro código adotado pelo Ministério da Saúde.”

ix. Estudos de estabilidade, em desacordo com os itens 2.1 e 3.1 do Anexo da RE nº 1/2005 e arts. 5º e 74 da RDC nº 318/2019 e inciso IV do art. 33 da RDC nº 64/2009: os estudos apresentados não atendem aos requisitos mínimos para submissão, não sendo, assim, considerados válidos: no momento do protocolo, estudos de estabilidade de longa duração em andamento, com resultados de no mínimo doze meses, acompanhados de estudos de estabilidade acelerados concluídos, com no mínimo três lotes. Os estudos realizados não avaliaram a influência do tempo e frequência da eluição na qualidade do eluato. Não houve análise dos resultados, principalmente sobre o rendimento da eluição, que ficou abaixo das especificações em determinados pontos dos testes.

x. Bula para profissional de saúde, está em desacordo com o art. 11 da RDC nº 64/2009: a empresa enviou o documento 6, Summary of Product Characteristics, no idioma inglês.

Na peça recursal apresentada pela recorrente não foram incluídas informações adicionais ao que fora apresentado nas instâncias anteriores. Em relação à ausência de registro no país de origem, a empresa afirmou que a fabricante ITM decidiu não registrar o produto na Europa, pois desenvolveu um novo Gerador de Ge68/Ga68, com maior atividade, e submeteu um dossiê de registro à Agência Europeia de Medicamentos. Esclareceu, ainda, que essa escolha decorreu de uma decisão comercial da fabricante e não em razão de qualquer apontamento quanto à segurança do produto. A empresa relatou que o referido produto possui registro na Índia.

Em relação à discussão quanto ao controle de qualidade e monitoramento do produto, a RDC 451/2020 estabeleceu, sendo recepcionado também pela RDC 738/2022, a possibilidade de importação de geradores diretamente pela unidade hospitalar ou clínica especializada, desde que algumas

condições fossem seguidas, como estabelecido no Art. 29:

RDC 451/2020

Art. 29. A importação dos geradores de eluato de radionuclídeos pode ser feita diretamente pela unidade hospitalar ou clínica especializada que irá utilizá-lo, devendo ser observadas, além do que é preconizado na legislação específica de importação, as seguintes condições:

I - procedimento padrão harmonizado de liberação para uso do eluato de radionuclídeo estabelecido entre a detentora do registro e o local que está recebendo o gerador;

II - laudo de Liberação para cada gerador, assinado pelos responsáveis técnicos farmacêuticos da detentora de registro e do estabelecimento que utilizará o gerador; e

III - plano de gerenciamento do gerador de eluato após o tempo de vida útil que estabeleça claramente a responsabilidade quanto ao seu descarte.

No Cumprimento de Exigência a empresa apresentou uma lista de geradores importados com as datas da calibração e primeira eluição, mas com dados de primeira eluição faltantes. Nenhum laudo de análise, verificação ou liberação dos geradores foi enviado. A empresa justifica o não cumprimento deste item afirmando que a maioria dos serviços de medicina responsáveis pelas importações não realizam os testes previstos na monografia; que os testes de aparência, pH e impureza de Ge68 são previstos pela bula; e, ainda, que alguns desses serviços não repassam à MJM os dados obtidos a partir do controle de qualidade dos geradores, por considerarem confidenciais. Não foi apresentado, dessa forma, comprovante de cumprimento do que foi estabelecido da norma vigente.

Em relação ao questionamento quanto ao controle de impurezas, que solicitava a demonstração da capacidade do processo de purificação para eliminar os solventes tolueno, tetracloreto de carbono e n-heptano, que integram o processo de fabricação do produto, no documento "PE_Doc. 2 - Relatório de Produção e Controle de Qualidade final (02)", apresentado no expediente 0719891/21-4, não é discutido a origem, destino e controle dos referidos solventes. No recurso, é citado que a etapa de purificação de Ge68 é capaz de eliminar os solventes orgânicos, mas as provas para esta afirmação não foram apresentadas. Dessa forma, os dados utilizados para elucidação desse item não foram considerados satisfatórios.

Ao ser questionada sobre a descrição do sistema do gerador, a empresa apresentou o extrato da patente estadunidense do gerador de gálio 68. A patente apresentada como documentação traz linhas gerais relacionados a geradores, não apresenta discussão completa dos componentes que possam ter influência na composição do eluato, especificamente, não sendo considerado dado suficiente para os esclarecimentos necessários.

Ao ser questionada sobre a descrição do processo de produção do radionuclídeo, a empresa apresentou um documento da Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA), sobre a obtenção de radioisótopos de longa duração para serem usados na fabricação de geradores. Ocorre que o envio de linhas gerais bibliografadas sobre o processo de fabricação não condiz com a documentação técnica referente a produção de um IFA, requisitada pela RDC 64/2009. Não há no processo informação ou documento dos fabricantes do radionuclídeo pai que permita afirmar que o processo de obtenção segue a patente ou a bibliografia referida. Ademais, não foram apresentadas informações relacionadas à fabricação do radionuclídeo-pai, de nenhum dos três fabricantes propostos. A confidencialidade das informações não se aplica às agências reguladoras e a empresa conhece e destaca este fato quando afirma que um dos fabricantes submeteu a documentação ao FDA.

Em relação às discussões sobre validação do processo de fabricação, a validação do processo não incluiu parâmetros essenciais para a garantia de consistência da fabricação do gerador, em desacordo com o inciso V do art. 31 da RDC nº 64/2009 e com o Guia da Anvisa para a Elaboração do Relatório Sumário de Validação de Processo de Fabricação de Medicamentos.

Em relação ao Controle de impureza radionuclídica, de acordo com a documentação enviada no processo, a empresa afirma seguir a monografia da Farmacopeia Europeia (*Gallium Ga68 Chloride Solution for Radiolabelling Ph. Eur. 2464*). No entanto, o limite de Ge68 (breakthrough) proposto é de 0,005% do total de radioatividade, enquanto a monografia citada prevê um limite de 0,001% de radioatividade. Como argumento, a recorrente apresentou o estudo desenvolvido por Velikyan e colaboradores, publicado em 2013, que conclui que o limite atualmente recomendado pelas monografias poderia aumentar consideravelmente sem danos ao paciente. Ainda, apontou que o

arraste de Ge-68 reduz ao longo do tempo, conforme resultados de estabilidade. Ocorre que o produto deve cumprir sua especificação no momento da liberação. O limite atualmente recomendado pela Farmacopeia Europeia baseia-se em um cenário de pior caso que considerou a retenção de 68Ge em vários tecidos. Essa preocupação está relacionada à meia-vida longa desse radionuclídeo (271 dias) e pelo fato de que o conteúdo de 68Ge não pode ser determinado antes da aplicação no paciente, mas apenas mais de 24 horas depois, após o decaimento de 68Ga.

Sobre os dados de estabilidade apresentados em desacordo com as normas vigentes, no expediente 0858821/21-0 a empresa apresentou a atualização do estudo de estabilidade considerado inválido anteriormente. Na documentação a empresa traz a atualização deste estudo, contendo resultados de 05/2018 até 01/2019 (11 pontos) dos dois lotes do produto postos em estabilidade, além de planejamento de fabricação de novos lotes pela fabricante ITM. As normativas técnicas são taxativas em sua exigência do mínimo de três lotes distintos para estudo de estabilidade, dessa forma, a empresa não atendeu à regulamentação vigente.

Pelo exposto, verifica-se que a empresa não apresentou argumentos suficientes para derrubar as razões de indeferimento pela área técnica.

Ademais, destaco que a empresa MJM solicitou reunião com a assessoria da Segunda Diretora, demonstrando preocupação com o cenário de abastecimento nacional de geradores Ge-68/Ga-68, tendo em vista que o produto GALLIAPHARM, produto com registro válido na Anvisa, estava em descontinuação temporária. Na ocasião, a recorrente esclareceu que tinha interesse na regularização de outro produto Gerador Ge-68/Ga-68, e se comprometeu a agendar nova reunião para discutir alternativas de fornecimento do produto. Essa nova reunião não foi agendada até a elaboração do presente voto, tendo se passado mais de 10 dias desde então.

Desta feita, não havendo quaisquer elementos novos para a revisão da decisão, acompanho a manifestação da Gerência-Geral de Recursos, mantendo o indeferimento do pedido do Registro de radiofármaco Gerador ITG Ge-68/Ga-68.

3. Voto

Ante o exposto, **VOTO POR CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO.**

É o entendimento que submeto à apreciação e deliberação desta Diretoria Colegiada.



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Meirelles Fernandes Pereira, Diretor**, em 14/05/2025, às 12:05, 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 **3517776** e o código CRC **595C2D03**.

Referência: Processo nº
25351.830290/2024-45

SEI nº 3517776