

## VOTO Nº 189/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.927171/2021-61

Expediente nº 4144525/21-0

Analisa a solicitação de excepcionalidade de fabricação e comercialização de radiofármaco - kit PSMA ONE-STEP (HBED-PSMA-GA-68), pela empresa MJM Produtos Farmacêuticos e de Radioproteção Ltda.

Área responsável: GGFIS/GGMED

Relator: Meiruze Sousa Freitas

### 1. Relatório

Trata-se de pedido da empresa MJM Produtos Farmacêuticos e de Radioproteção Ltda., que solicita a autorização em caráter excepcional para a fabricação e comercialização do Medicamento Radiofármaco kit PSMA One-Step (HBED-PSMA-Ga-68).

A empresa informa que o PSMA One-Step é um kit que comprehende todos os materiais necessários para realizar uma radiomarcação à temperatura ambiente de PSMA-11 com gálio-68. O gálio-68 não faz parte do kit e deve ser fornecido na forma de cloreto de gálio, eluído a partir de um gerador de 68Ge/68Ga.

O produto teria sido desenvolvido a partir de uma transferência de tecnologia com o fabricante ANMI (Advanced Nuclear Medicine Ingredients), uma empresa da Telix Pharmaceuticals, que fornece e desenvolve precursores de radiofármacos marcados com radiometais para uso em Medicina Nuclear em nível global, localizado na Bélgica. Destaca-se que autoridade sanitária da Bélgica, *Bélgica Federal Agency for Medicines and Health Products* é membro da *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)*.

A empresa informa que o PSMA One Step é composto por três frascos, sendo:

- 1) Frasco estéril PSMA-11: contém o peptídeo PSMA-11 e o excipiente D-manoose;
- 2) Frasco de tampão de acetato de sódio estéril: contém um tampão de acetato de sódio;
- 3) Frasco de eluição: contém solução de ácido clorídrico 0,05M para eluição do gerador de 68Ge/68Ga da ITM.

Informam ainda que fazem parte do Kit quatro componentes auxiliares para permitir a reconstituição com o radioisótopo Gálio-68. Destacam que o PSMA One-Step será registrado como pó liofilizado para solução injetável.

Por fim seguem acrescentando o cronograma de atividades relacionadas a submissão do registro, no qual pode ser observadas também as etapas relevantes relacionadas as BPF, como a validação do processo produtivo , entre outras.

## 2. Análise

Para avaliação desse pedido excepcional para a fabricação e comercialização do Medicamento Radiofármaco kit PSMA One-Step (HBED-PSMA-Ga-68) foram solicitadas manifestações das áreas técnicas Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) .

A Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) fez avaliação sob a ótica das boas práticas de fabricação de radiofármacos e se manifestou por meio da Nota Técnica nº 320/2021/SEI/COIME/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA na qual consta que a empresa MJM Produtos Farmaceuticos e de Radioproteção Ltda. foi certificada por meio da Resolução-RE Nº 353, de 5 de Fevereiro de 2020, com validade até 02/2022, para Produtos estéreis: Pós Liofilizados e Soluções Parenterais de Pequeno Volume (com Esterilização Terminal).

A Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO) é a área da Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos responsável pela análise de registro de radiofármacos e se manifestou sobre o pleito, por meio da Nota Técnica nº 145/2021/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA.

A GPBIO constatou que a empresa MJM Produtos Farmaceuticos e de Radioproteção Ltda. protocolou um processo de registro para um produto similar ao pleiteado nesse pedido de excepcionalidade. O produto dessa solicitação de registro é o RPHPROSTAPET (HBEDPSMA-Ga68). O referido processo, após avaliação técnica foi indeferido, com a publicação do indeferimento por meio da Resolução nº 3.506 de 12/12/2019. A empresa entrou com recurso administrativo o qual não foi provido; posteriormente peticionou recurso à segunda instância, o qual ainda não foi concluído.

Segundo avaliação técnica a justificativa para a excepcionalidade foi apresentada na seção 1, onde a empresa descreveu o desenvolvimento do produto, seu mecanismo de ação e as vantagens da técnica diagnóstica, na seção 2 na qual a empresa apresentou a situação do produto, em fase de registro, perante outras autoridades regulatórias, assim como enviou alguns dados de estabilidade e por fim na seção 3 descreveu a respeito da transferência de tecnologia, que estaria em andamento, e informou sobre a intenção de submeter o processo de registro do produto PSMA-11 One Step na Anvisa, em Outubro de 2021.

Apesar da documentação neste pleito não apresentar subsídios técnicos para se manifestar quanto aos aspectos de eficácia, segurança e qualidade do medicamento, analiso essa solicitação da empresa MJM Produtos Farmaceuticos e de Radioproteção Ltda. considerando o cenário atual de risco de desabastecimento em território nacional. Em virtude desse cenário esta Agência deliberou sobre a Resolução - RDC Nº 567, de 29 de setembro de 2021, que *"Dispõe sobre os critérios e procedimentos temporários e excepcionais para importação de radiofármacos industrializados constantes na Instrução Normativa nº 81, de 16 de dezembro de 2020, da ANVISA e suas atualizações, em virtude do risco de desabastecimento em território nacional"*(grifo nosso). Esta resolução se refere a radiofármacos listados na Instrução Normativa - IN nº 81, de 16 de dezembro de 2020, e suas atualizações. Dentre os radiofármacos listados na IN nº 81 , de 2020, está inserido o radioisótopo gálio.

Importante pontuar aqui a importância do uso deste radiofármaco e a especificidade da sua característica diagnóstica para câncer de próstata. O produto em questão sob a apresentação em

preparar solução injetável de 68Ga-PSMA-11. O PSMA-11 é um peptídeo sintético à base de uréia do antígeno de membrana específico da próstata (PSMA), ligado ao quelante HBED-CC. Quando marcado com o radionuclídeo Gálio-68, pode ser usado como um radiotraçador em tomografia por emissão de pósitrons (PET) para diagnóstico de tumores de próstata que expressam PSMA. A apresentação em KIT contendo 3(três) frascos, em comparação com outras alternativas disponíveis no País, atribui simplificação e rapidez ao procedimento que é realizado em menos tempo, o que agrega vantagem ao medicamento considerando a meia vida curta do gálio-68, assim como, diminui o tempo de exposição à radiação do técnico responsável pela manipulação. Nestas condições o radiofármaco, pode ser manipulado em radiofarmácias sem a necessidade de equipamentos especializados.

Assim, nessa circunstância mais facilitada, sob uma ótica mais abrangente se tem uma maior permeabilidade e disponibilidade em hospitais e serviços de Medicina Nuclear e consequentemente um maior acesso à população.

Registro aqui, que no ano de 2020, ocorreu deliberação da Diretoria Colegiada por meio do Circuito Deliberativo – CD\_DN 467/2020 – Solicitação de Excepcionalidade da empresa MJM Produtos Farmacêuticos e de Radioproteção Ltda., para venda do produto Kit RPHPROSTAPET (HBEDPSMA-Ga68).

Ademais, é importante assinalar que a empresa MJM Produtos Farmacêuticos e de Radioproteção Ltda. também possui um processo de registro protocolado para um produto similar a este, o o RPHPROSTAPET (HBEDPSMA-Ga68), o qual foi indeferido por meio da Resolução nº 3.506 de 12/12/2019. A empresa entrou com recurso administrativo e após a avaliação do recurso administrativo em última instância pela Diretoria Colegiada, foi dado Provimento, nos termos do VOTO Nº 171/2021/SEI/DIRE2/ANVISA, desta diretoria, o qual revisito e destaco algumas partes:

*"Acrescenta-se ainda que, diante da publicação da pauta da 19ª. Reunião Ordinária Pública da Diretoria Colegiada desta Anvisa, de 29/09/2021, em que o referido recurso seria julgado, a empresa MJM Produtos Farmacêuticos e de Radioproteção Ltda. enviou sustentação oral discorrendo sobre as questões técnicas da doença no Brasil e no mundo; destacou a importância do produto no uso em pacientes com câncer de próstata e detecção de metástase, sendo considerado o "padrão-ouro" para esta finalidade; bem como o fato de o produto ser fabricado em planta certificada com a Boas Práticas de Fabricação aderente a todas normativas para fabricação de medicamentos estéreis. Ao final solicitou que na análise do recurso do registro fosse considerado o iminente desabastecimento de radiofármacos e radioisótopos no país, e o grande impacto na saúde pública e na população brasileira, especificamente, a população masculina acometida pelo câncer de próstata, cujo diagnóstico antecipado facilitará no tratamento da doença e aumentará a chance de recuperação.*

*Também, a Anvisa recebeu a Carta 0031/2021, pela qual a Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN) manifesta seu apoio ao pleito da MJM Produtos Farmacêuticos e de Radioproteção Ltda, referente ao registro do produto RPH PROSTAPET (kit PSMA-Ga68), após tomar conhecimento da Pauta da ROP nº 19/2021, em que o produto havia sido incluído inicialmente. Assim, descreveu que:*

- *Ressalta a importância do referido produto no diagnóstico e manejo de pacientes com câncer de próstata, metodologia já utilizada em diversos países e que demonstra sensibilidade aproximadamente 50% maior do que exames convencionais de imagem.*
- *A sociedade nunca recebeu queixa ou relato de problemas relacionados à administração deste produto quando em uso ainda em caráter de excepcionalidade pela comunidade de médicos nucleares brasileiros, e que a suspensão abrupta da*

licença de uso poderá resultar no desabastecimento deste medicamento de grande importância para o país, vez que o PSMA-Ga68 é o principal produto utilizado hoje, no mundo, para o diagnóstico de pacientes com câncer de próstata e detecção de metástases, que é fornecido no Brasil, pela empresa MJM PRODUTOS FARMACÊUTICOS E DE RADIOPROTEÇÃO LTDA.

- Reconhece não só a importância do referido produto, mas sua qualidade, eficácia e segurança para comercialização no Brasil até o presente momento, posto que já é largamente utilizado pelos serviços de medicina nuclear e por hospitais de todo o país, e que o atual momento de crise no abastecimento de insumos destinados à Medicina Nuclear que vem ocorrendo nas últimas semanas no País, poderia somar-se à perda de mais um material de uso diagnóstico, com consequentes prejuízos adicionais à população brasileira; e
- Se for possível, estender o tempo para que a referida empresa entregue as pendências e exigências solicitadas sem que haja descontinuidade do uso do medicamento, entendemos que seria de menor impacto aos pacientes por nós assistidos.

*Do exposto até aqui, observa-se que além dos aspectos técnicos debatidos ao longo do processo de recurso do produto RPH PROSTAPET, a empresa a MJM Produtos Farmacêuticos e de Radioproteção Ita e a Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear trouxeram o argumento do desabastecimento como um ponto que deveria ser observado pela Diretoria Colegiada da Anvisa no bojo da análise do presente recurso.*

*De fato, a questão envolvendo o desabastecimento de medicamentos radiofármacos no país tomou a cena nos últimos meses e, à parte dos motivos que desencadearam essa questão, o fato é que a Anvisa, na sua missão de promover a proteger a saúde da população, editou a RDC Nº 567, DE 29 DE SETEMBRO DE 2021, que dispõe sobre os critérios e procedimentos temporários e excepcionais para importação de radiofármacos industrializados constantes na Instrução Normativa nº 81, de 16 de dezembro de 2020, e suas atualizações, em virtude do risco de desabastecimento em território nacional.*

*Quando o risco de desabastecimento coloca a vida da população em perigo, a Anvisa não pode negar a sua missão de promover a proteção da saúde da população, no caso em específico, os pacientes com câncer de próstata, que é o segundo câncer mais frequente em homens no mundo. No caso do Brasil, o câncer de próstata é o tipo mais comum de câncer entre a população masculina, à exceção do câncer de pele não melanoma, representando 29% dos diagnósticos da doença no país, segundo a Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil, do Instituto Nacional do Câncer (INCA). O referido estudo aponta para 65.840 novos casos de câncer de próstata para cada ano do triênio 2020-2022, o que corresponde a um risco estimado de 62,95 casos novos a cada 100 mil homens<sup>1</sup>, mas quando diagnosticado inicialmente é considerado de bom prognóstico. Aproximadamente 100% dos homens com diagnóstico inicial são considerados livres de doença em cinco anos após o tratamento. Porém, quando não tratada é uma doença potencialmente fatal<sup>2</sup>.*

*Esse contexto traz algumas reflexões quanto aos aspectos técnicos relacionados ao medicamento RPH PROSTAPET, especificamente quanto à ausência de estudos clínicos completos realizados com o produto objeto de avaliação, uma vez que, conforme exposto pela própria área técnica, em seu parecer de indeferimento, há de se considerar que os dados apresentados e a documentação clínica fornecida na forma de publicações em revistas indexadas, o produto se mostra promissor em proporcionar um diagnóstico preciso e precoce se comparado às tecnologias disponíveis.*

*Ademais, atualmente, o produto já se encontra registrado em autoridade*

sanitária reconhecida pela Anvisa, no caso, a Agência Norte Americana de Alimentos e Medicamentos (Food and Drug Administration – FDA), que aprovou o primeiro medicamento para imagens de tomografia por emissão de pósitrons (PET) de lesões positivas de antígeno de membrana específico da próstata (PSMA), o Gálio 68 PSMA-11 em 1º de dezembro de 2020<sup>3</sup>, diferentemente do cenário quando o produto foi avaliado pela área de medicamentos da Anvisa.

Segundo a FDA a segurança e eficácia do Ga 68 PSMA-11 foram avaliadas em dois ensaios clínicos prospectivos com um total de 960 homens com câncer de próstata, que receberam cada um uma injeção deste medicamento, cujas reações adversas mais comuns ao Ga 68 PSMA-11 foram náuseas, diarreia e tonturas. A indicação aprovada pela FDA foi para pacientes com suspeita de metástase de câncer de próstata que são potencialmente curáveis por cirurgia ou radioterapia. Também foi indicado para pacientes com suspeita de recorrência de câncer de próstata com base em níveis elevados de antígeno específico da próstata (PSA)<sup>4</sup>.

Destaque-se que o Gálio 68 é um dos mais antigos radionuclídeos emissores de pósitrons a ser utilizado em Medicina Nuclear, datando do início dos anos 1960, e é de grande utilidade para exames de imagem empregando a tecnologia de tomografia por emissão de pósitrons (PET)<sup>5</sup>. Além disso, a utilização do Gálio-68 representa um avanço para as imagens PET porque pode ser obtido a partir de geradores de radionuclídeos e não é necessário que haja ciclotron próximo ao local, o que permite uma disponibilidade imediata do produto<sup>6</sup>.

A tecnologia PET oferece imagens de melhor resolução e dados precisos de concentração de radioatividade, o que é essencial para que o objetivo de acompanhar a resposta tumoral durante a terapia seja alcançado, em contraponto aos limites do métodos convencionais como o rastreamento do câncer de próstata por meio da avaliação do nível do antígeno específico da próstata (PSA), e ao diagnóstico por imagens: tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (MRI) e varreduras ósseas<sup>6</sup>, métodos comumente usados para obter imagens de pacientes com câncer de próstata, mas, cuja abordagens são limitadas na detecção de lesões de câncer de próstata<sup>4</sup>.

Portanto, a aprovação do Ga 68 PSMA-11 pelo FDA refere-se à primeira droga para imagens de tomografia por emissão de pósitrons de lesões positivas de antígeno prostático específico de membrana (PSMA) em homens com câncer de próstata, o que é pretendido no caso da solicitação do registro do RPH PROSTAPET da empresa MJM no Brasil, kit de reagentes composto por 11 frascos que passam por módulo de síntese juntamente com o eluato de Ga-68, originando o produto final para uso no paciente, a ser realizado nos serviços de medicina nuclear - SMN.

Essa tecnologia está disponível aos brasileiros atualmente por meio da autorização de Solicitação de Excepcionalidade da empresa MJM Produtos Farmacêuticos e de Radioproteção Ltda., para venda do produto Kit RPHPROSTAPET (HBEDPSMA-Ga68), a qual ocorreu no ano de 2020 e foi deliberada pela Diretoria Colegiada por meio do Circuito Deliberativo – CD\_DN 467/2020.

No âmbito dessa decisão, foi considerado que as normas com os requisitos mínimos para o registro de radiofármacos no país, estava desatualizada, dificultando a regulação dessa classe de medicamentos no Brasil, cuja revisão tinha o intuito de dar clareza regulatória, flexibilizar os requisitos regulatórios e melhorar o acesso à população para uma gama maior de radiofármacos dentro de um cenário devidamente regulamentado.

Atualmente, o registro, a notificação, a importação e o controle de qualidade de radiofármacos são regulamentados pela RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA -

RDC Nº 451, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2020, mas assim, não abarcou adequadamente os produtos marcados com Gálio-68 e os radiofármacos que utilizam acelerador de partículas (cíclotron), não viabilizou a inserção do produto na lista de radiofármacos passíveis de apresentação de dados de literatura, e tampouco foi concebida simplificação do processo de registro sanitário desses produtos.

É certo que a Anvisa atua na qualidade, segurança e eficácia dos produtos por ela aprovados, mas neste contexto de desabastecimento o cenário deve ser avaliado com maior amplitude e considerando, inclusive, a singularidade e particularidade do caso, ou seja:

- *Trata-se de produto novo destinado ao diagnóstico de câncer de próstata bem como de metástases e recidivas bioquímicas;*
- *A imagem do antígeno de membrana específico da próstata (PSMA) tornou-se uma ferramenta importante para o tratamento de pacientes com câncer de próstata recorrente;*
- *O câncer de próstata é uma das principais causas de morbidade e morte em homens no mundo ocidental e é o segundo tipo de mais comum nos homes em todo o mundo, e o mais frequente em homens no Brasil, à exceção do câncer de pele não melanoma;*
- *As ferramentas de rastreamento do câncer de próstata permanecem limitadas, principalmente por meio da avaliação do nível do antígeno específico da próstata (PSA);*
- *As varreduras de tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (MRI) e varreduras ósseas, embora sejam métodos convencionais comumente usados para obter imagens de pacientes com câncer de próstata, são limitadas na detecção de lesões de câncer de próstata;*
- *A aprovação pela Food and Drug Administration – FDA do primeiro medicamento para imagens de tomografia por emissão de pósitrons (PET) de lesões positivas de antígeno de membrana específico da próstata (PSMA), em 1º de dezembro de 2020, o Ga 68 PSMA-11;*
- *A indicação aprovada pela FDA foi para pacientes com suspeita de metástase de câncer de próstata que são potencialmente curáveis por cirurgia ou radioterapia. Também foi indicado para pacientes com suspeita de recorrência de câncer de próstata com base em níveis elevados de antígeno específico da próstata (PSA);*
- *A avaliação de segurança e eficácia pelo FDA do Ga 68 PSMA-11, avaliadas em dois ensaios clínicos prospectivos com um total de 960 homens com câncer de próstata, e as reações adversas mais comuns ao Ga 68 PSMA-11: náuseas, diarreia e tonturas;*
- *A importância do medicamento para diagnóstico precoce e avaliações precisas de câncer de próstata, cujo diagnóstico precoce e preciso salvam vidas;*
- *A certificação com CBPF da empresa a MJM PRODUTOS FARMACÊUTICOS E DE RADIOPROTEÇÃO LTDA, por meio da Resolução-RE Nº 353, de 5 de fevereiro de 2020, para Produtos estéreis: Pós Liofilizados e Soluções Parenterais de Pequeno Volume (com esterilização terminal);*
- *O uso do medicamento no Brasil por meio de importação excepcional; e*
- *A edição da RDC Nº 567/2021, que dispõe sobre os critérios e*

procedimentos temporários e excepcionais para importação de radiofármacos industrializados constantes na IN nº 81/2020.

Neste Contexto, de forma excepcional e extraordinariamente, proponho que seja considerado o registro na USFDA, os dados da literatura científica para a tomada de decisão do registro, devendo também a GGMED ampliar a discussão com a Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN), Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), e o Instituto Nacional do Câncer (Inca), frente a um cenário de regularização internacional deste produto, resguardadas as condições mínimas de segurança e qualidade do produto, inclusive o monitoramento do seu uso.

Também, entende-se ser conveniente dar oportunidade para que a empresa apresente mais dados, além de apresentar estratégias de acompanhamento dos pacientes e estudos prospectivos.

Além disso, entende-se ser prioritária a avaliação desse registro junto à Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO).

Por fim, oportuno dizer que, em reunião realizada com a MJM Produtos Farmacêuticos e de Radioproteção Itda, em 09 de novembro de 2021, a empresa pontuou que realizou o protocolo de novo pedido de Registro Radiofármaco Novo para o produto, em 13 de outubro de 2021, sob o expediente nº 4064726/21-9, processo nº 25351.527587/2021-83. Os representantes da empresa reforçaram que se trata de mesmo insumo farmacêutico, mesma propriedade diagnóstica e tendo como único e favorável diferencial a apresentação do produto, que terá 3 frascos, proporcionando uma melhor adesão ao medicamento principalmente no que se refere à segurança do manuseio e preparo do mesmo, já que minimiza a exposição radioativa ao técnico responsável pelo manuseio.

Neste sentido, considerando esse novo protocolo de registro, entendo ainda ser necessário a priorização desse novo pedido, tendo em conta o já mencionado cenário de desabastecimento existente atualmente no país, nos termos do Art. 7º, da resolução RDC nº 204, de 27 de dezembro de 2017, o qual destaco abaixo:

Art. 7º Além dos critérios estabelecidos nos arts. 3º e 4º, a Anvisa poderá classificar como prioritárias as petições de registro e pós-registro de medicamentos de venda sob prescrição médica, quando ficar configurado o risco de desabastecimento do mercado com impacto para saúde pública."

Oportuno ainda registrar que foi publicado neste mês de novembro, como o Registro de Medicamentos Radiofármaco NOVO radionuclídeo, o Produto Galliapharm - Eluato de Cloreto de Gálio (Ga68), da empresa Center of Molecular Research Brasil Ltda. O registro de Galliapharm foi concedido em conformidade com a Resolução RDC nº 64, de 2009.

Assim repiso a Finalidade Institucional desta Agência, prevista no Art 6º, da Lei nº 9.782, de 1999, do qual destaco "... **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...**"(grifo nosso). Ademais saliento também, que a ANVISA, tem como Visão "**Ser uma instituição promotora da saúde, cidadania e desenvolvimento, que atua de forma ágil, eficiente e transparente, consolidando-se como protagonista no campo da regulação e do controle sanitário nacional e internacionalmente**"(grifo nosso).

Neste Sentido, é fundamental avaliarmos o pleito sob o prisma do risco de

desabastecimento e consequentemente a dificuldade de acesso a este tipo de medicamento e que os medicamentos radiofármacos são usados em terapias para tratamento de câncer ou mesmo como um vetor essencial para a obtenção de um diagnóstico eficiente, seletivo e seguro.

### 3. Voto

Diante do exposto Voto pela **Aprovação** do pleito da empresa MJM Produtos Farmacêuticos e de Radioproteção Ltda., que solicita a autorização em caráter excepcional para a fabricação e comercialização do Medicamento Radiofármaco kit PSMA One-Step (HBED-PSMA-Ga-68), levando em consideração o cenário risco de desabastecimento desses produtos no País e considerando o protocolo de novo pedido de Registro Radiofármaco Novo para o produto, em 13 de outubro de 2021, sob o expediente nº 4064726/21-9, processo nº 25351.527587/2021-83.

Reforço por fim, que esta excepcionalidade perde os efeitos à partir da publicação da decisão sobre o novo pedido de Registro Radiofármaco Novo, referente ao processo nº 25351.527587/2021-83.

Sendo este o meu Voto que submeto a deliberação pela Diretoria Colegiada e solicito por fim a inclusão em Circuito Deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 18/11/2021, às 15:42, 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](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 **1642384** e o código CRC **FE3EF95B**.

---

Referência: Processo nº 25351.927171/2021-61

SEI nº 1642384