

VOTO Nº 175/2021/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.925137/2021-52

Expediente nº **4589450/21-6**

Analisa solicitação de autorização, em caráter excepcional, para construção de estoque de segurança dos medicamentos Ferinject e Noripurum EV para abastecimento do mercado durante 2 (dois) anos, em razão de transferência de titularidade e alteração de linhas fabris.

Requerente: Vifor Pharma Brasil Ltda. CNPJ: 39.980.736/0001-09

Área responsável: GGFIS/DIRE4

Relator: Rômison Rodrigues Mota

1. **Relatório**

Trata-se de pedido excepcional apresentado pela empresa Vifor Pharma Brasil Ltda., inscrita no CNPJ: 39.980.736/0001-09, (SEI 1587845) para fabricação de estoque de segurança dos medicamentos importados Ferinject (carboximaltose férrica) e Noripurum EV (sacarato de hidróxido férrico) em quantidade suficiente para garantir o abastecimento do mercado por 2 (dois) anos.

Os medicamentos Ferinject e Noripurum EV se encontram registrados na Anvisa, respectivamente, com os números 1.0639.0262 e 1.0639.0**255** pela Takeda Pharma Ltda., mediante contrato com a Vifor Pharma Brasil Ltda., representante dos produtos na América Latina e detentora da propriedade intelectual dos referidos medicamentos no Brasil.

A requerente assevera que, em razão do fim desse contrato, por mútuo acordo entre as empresas Vifor Pharma e Takeda Pharma, foi acordado que os registros destes medicamentos no Brasil seriam transferidos para um parceiro qualificado, qual seja, a empresa Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S/A (Blanver) que, após a devida aprovação da transferência de titularidade por parte da Anvisa, passará a realizar a liberação dos lotes em território nacional.

A empresa informa a logística dos produtos, conforme dossiês de registro:

- **Ferinject:** fabricado e embalado (embalagem primária e secundária) por BIPSO GmbH, Singen - Alemanha ou fabricado e embalado (embalagem primária) por BIPSO GmbH, Singen – Alemanha e embalado (embalagem secundária) por Takeda GmbH, Singen – Alemanha
- **Noripurum EV:** fabricado por Takeda Austria GbmH, Linz - Áustria

Segundo a Vifor Pharma, a planta BIPSO GmbH, fabricante do Ferinject, encerrará a fabricação da linha de injetáveis e, portanto, far-se-á necessária a construção de estoque de segurança do produto para suprir as necessidades de mercado no Brasil.

A empresa destaca que, com o processo de transferência de titularidade ocorrendo de forma concomitante à mudança da linha de injetáveis, está sendo definido um planejamento estratégico visando a racionalização de processo, bem como manutenção da comercialização dos produtos de forma racional e adequada.

Assim, considerando que a transferência de titularidade dos produtos Ferinject e Noripurum EV terá impacto na rotulagem de tais produtos, de modo a evitar qualquer deficiência de estoque no território brasileiro, as empresas Vifor Pharma e a Blanver acordaram em fabricar, por meio dos fabricantes qualificados e aprovados pela Anvisa, um estoque de segurança intermediário de produto acabado não rotulado (embalagem primária). Esclarece que, tão logo a transferência do titular de registro esteja concluída, as atividades de inclusão de rótulo e embalagem secundária serão realizadas pelo fabricante aprovado no dossiê de registro aprovado no Brasil, adicionando-se as informações do futuro detentor de registro (Blanver), conforme previsto na regulamentação vigente, RDC nº 102/2016.

A Vifor Pharma esclarece que tanto o Ferinject quanto o Noripurum EV são indicados para a deficiência de ferro, uma condição frequentemente não reconhecida e subdiagnosticada, que pode agravar uma doença subjacente. Os sintomas típicos são fadiga, fraqueza e comprometimento da função física, que afetam adversamente a vida e o bem-estar de muitos pacientes.

Nos termos da empresa, a deficiência de ferro é uma comorbidade séria que ocorre frequentemente em situações clínicas como: doença inflamatória intestinal (DII), anemia no perioperatório, doença renal crônica (DRC), hemodiálise (HD), anemia induzida por quimioterapia (AIQ), sangramento menstrual intenso (SMI), gravidez, anemia pós-parto (APP) e insuficiência cardíaca congestiva (ICC).

Assim, o objetivo de uma terapia eficiente para o tratamento da deficiência de ferro é fornecer quantidades de ferro adequadas para normalizar os níveis de hemoglobina (Hb), os níveis de ferro nas células e repor as reservas de ferro, desta maneira reduzindo os sintomas.

No que tange aos aspectos técnicos dos produtos, informa que:

- **Ferinject:** apresentação em frasco-ampola e ampola, de uso hospitalar, contém carboximaltose férrica. É uma preparação de ferro inovadora para administração intravenosa com comprovada eficácia clínica em muitas áreas terapêuticas, e que apresenta um bom perfil de segurança. Circundado por uma cápsula de carboidrato livre de dextrano, o complexo estável de carboximaltose férrica permite a liberação de ferro de forma controlada. Essas propriedades intrínsecas permitem que Ferinject seja administrado rapidamente (no mínimo 15 minutos) e em doses elevadas (até 1.000 mg de ferro por semana), assegurando o tratamento com a quantidade necessária de ferro para cada paciente.
- **Noripurum EV:** apresentação em frasco-ampola e ampola, de uso hospitalar, contém sacarato de hidróxido férrico. O ferro presente em Noripurum EV está na forma trivalente de complexo coloidal macromolecular de sacarato de hidróxido férrico. O núcleo de hidróxido férrico polinuclear é superficialmente rodeado por um grande número de moléculas de sacarose ligadas não

covalentemente, resultando em um complexo cuja massa molecular é de aproximadamente 43 kDa. É suficientemente grande para impedir a eliminação renal. O complexo resultante é estável e não libera íons de ferro sob condições fisiológicas. O ferro nos núcleos polinucleares está ligado a uma estrutura similar, como ocorre fisiologicamente com a ferritina. O ferro trivalente do complexo coloidal de sacarato de hidróxido férrico presente em Noripurum EV combina-se sem alteração de valência com a transferrina. Parte dele forma ferro de depósito (ferritina) e outra parte destina-se à gênese de hemoglobina, de mioglobina e de enzimas contendo ferro. A aplicação pela via endovenosa promove utilização instantânea do ferro, o que constitui um fator relevante, particularmente em casos de anemias muito pronunciadas.

Isso posto, a empresa ressalta que em pesquisa realizada em banco de dados (não especificado), observou não há registro de produto similar ao Ferinject e que, apesar de constarem registros de produtos similares ao Noripurum EV, verificou-se que esses não têm sido comercializados.

Desse modo, considerando a importância dos produtos, a Vifor Pharma solicita avaliação e aprovação dos cenários a seguir para os 2 (dois) medicamentos, de forma a evitar o desabastecimento no mercado brasileiro:

- fabricação de lotes para construção de estoque de segurança para cerca de 2 (dois) anos;
- envase de todos os lotes na embalagem primária (frasco-ampola);
- embalagem parcial dos lotes com rotulagem primária, secundária e bula tendo como detentor de registro Takeda Pharma Ltda;
- manutenção dos lotes restantes do estoque de segurança embalados em frasco-ampola, com devida identificação, porém sem a adição de rótulo, bula e cartucho.

A Vifor Pharma esclarece que o estoque permanecerá adequadamente armazenado nas instalações da Takeda GmbH (Alemanha), sendo garantida a manutenção da qualidade do produto. Com a efetivação do processo regulatório de transferência de titularidade de registro no Brasil, as unidades dos produtos pertencentes ao estoque de segurança construído passarão a ser embalados com rótulo, bula e cartucho referente ao novo detentor de registro, isto é, Blanver Farmoquímica e Farmacêutica Ltda.

É o relatório.

2. **Análise**

A Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) se manifestou inicialmente sobre o pedido em tela por meio da Nota Técnica nº 450/2021/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 1588646).

No que tange aos lotes restantes do estoque de segurança serem embalados em frasco-ampola, com devida identificação, porém, sem a adição de rótulo, bula e cartucho, para serem posteriormente embalados com rótulo, bula e cartucho referentes ao novo detentor de registro, isto é, Blanver Farmoquímica e Farmacêutica Ltda, a GGFIS considera que tal situação poderá ocasionar divergência de informações, visto que constará da embalagem secundária o nome do novo detentor do registro, mas a informação do nº do lote disposta no produto será referente ao antigo detentor do registro.

Em relação a possibilidade de desabastecimento do mercado, a GGFIS informou

que, de fato, o único medicamento contendo o princípio ativo carboximaltose férrica com preço aprovado é o Ferinject, registrado pela Takeda Pharma.

No que se refere ao Noripurum EV, a GGFIS informa que foram identificados outros produtos com preço aprovado contendo o princípio ativo sacarato de hidróxido férrico, e que foram comercializados nos anos de 2019 e 2020.

Entretanto, informa que a empresa Takeda Pharma notificou a descontinuação definitiva de fabricação do medicamento Noripurum na forma farmacêutica de solução injetável de administração intramuscular, registros 1.0639.0099.023-1 e 1.0639.0099.024-8, por meio do expediente 0293175/19-3, na data de 01/04/2019. É importante observar que o medicamento a ser descontinuado não corresponde ao produto em tela, o qual é de administração endovenosa, registrado sob número de registro 1.0639.0255.

Segue o motivo informado para a descontinuação do produto de administração intramuscular:

Por questões comerciais a empresa notifica a descontinuação definitiva da importação do produto Noripurum, na forma farmacêutica de solução injetável de administração intramuscular. A empresa fabricante do produto, Vifor Pharma, localizada na Suíça, decidiu descontinuar o produto em todo o mundo, deixando de fabricar o medicamento. Informamos ainda que a família Noripurum atualmente possui registradas as formas farmacêuticas de comprimidos mastigáveis, xarope, solução oral em gotas e solução injetável para administração endovenosa, **portanto a descontinuação da forma farmacêutica de solução injetável intramuscular não causará prejuízo ao tratamento dos pacientes, uma vez que as outras opções terapêuticas citadas acima continuarão disponíveis no mercado**. Vale reforçar que o estoque disponível no Brasil no momento é o suficiente para manter o mercado abastecido por 12 meses a partir da presente notificação, desta forma, a empresa está atendendo o disposto pelo artigo 3º da Resolução RDC nº18 de 04 de abril de 2014, que preconiza: “No caso de descontinuação temporária ou definitiva da fabricação ou importação de medicamentos que possam causar desabastecimento de mercado, a comunicação à ANVISA deverá ocorrer com 12 (doze) meses de antecedência”.

(grifo nosso)

Tendo em vista as informações apresentadas, a GGFIS concluiu que não foram prestados subsídios técnicos suficientes para aprovação do pedido de construção de estoque de segurança, de forma excepcional, visto que não foram informados: a quantidade de lotes a serem fabricados; a forma de documentação das situações apresentadas no Sistema da Qualidade interno; o gerenciamento dos questionamentos que poderão ser recebidos por parte dos serviços de saúde ou outras medidas de mitigação de risco que contemplem todo o cenário descrito.

A Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED), por sua vez, observou por meio da Nota Técnica nº 405/2021/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI 1605355) que, embora os lotes de produtos pudessem, smj, serem armazenados como granel, visto que ainda estariam sem rotulagem e sem embalagem secundária, seria necessário avaliar os dados de estabilidade para suportar o período de estoque de segurança pretendido.

Oportunamente, a área também destacou que a empresa não informou a data prevista para a transferência de titularidade e não apresentou detalhamentos relacionados ao produto Ferinject, mas que apenas a situação do produto Noripurum havia sido detalhada no pedido (SEI 1587845).

Desse modo, a Anvisa encaminhou o Ofício nº 1997/2021/SEI/GADIP-CG/ANVISA (SEI 1617071) à empresa Vifor Pharma, pelo qual solicitou esclarecimentos às

dúvidas levantadas pelas áreas técnicas.

Em resposta, a Vifor Pharma informou o que se segue (SEI 1654548):

a) os fabricantes aprovados para os produtos são:

	Ferinject	Noripurum
Manufacturing Site	Bipso	Takeda Linz
Primary packaging (non-label)	Takeda Singen	Takeda Linz
Secondary packaging (Label & Carton)	Takeda Singen	Takeda Linz
Warehouse	Takeda Singen	Takeda Linz
Stability studies and Origin batch release	Vifor (International) Inc	Vifor (International) Inc

b) os locais de fabricação dos medicamentos em tela serão desativados em janeiro 2022 (no caso de Ferinject) e em agosto de 2022 (no caso de Noripurum EV), o que exigirá a inclusão dos novos locais de fabricação para os medicamentos, por meio da submissão de uma alteração pós registro, nos termos da regulamentação vigente;

c) no que se refere à fabricação do Ferinject, esclarece que a fabricante Bipso, localizada na Alemanha, deverá ser substituída pela a Siegfried Hameln GmbH, também localizada na Alemanha, para a etapa de fabricação até a embalagem primária. Tal substituição está condicionada à qualificação da planta fabril;

d) considerando o tempo necessário para a obtenção das provas exigidas pela legislação para a submissão dos novos locais de fabricação, estas alterações pós-registro somente serão protocolizadas após a transferência de titularidade entre Takeda e Blanver entrar em vigor, devendo ainda ser considerado o lapso temporal para avaliação e aprovação das alterações pós-registro pela Anvisa;

e) essas alterações trarão impacto às informações de rotulagem dos produtos, que serão atualizadas junto à Anvisa, tão logo a transferência do titular de registro esteja concluída;

f) os medicamentos não rotulados em suas embalagens primárias serão armazenados em caixas, devidamente identificadas, sob a responsabilidade do fabricante aprovado para Ferinject em Takeda Singen, Alemanha e para Noripurum EV em Takeda Linz, Áustria, não havendo impacto na segurança nem na qualidade do produto de acordo com os dados dos estudos de estabilidade disponíveis e registrados para esses produtos;

g) a transferência do detentor de registro será documentada por meio de um controle de mudança e todas as ações a serem implementadas serão devidamente registradas, de acordo com os procedimentos do sistema de qualidade da empresa Vifor Pharma, garantindo assim a rastreabilidade dos produtos;

h) a submissão do pedido de transferência de titularidade está prevista para novembro de 2021;

i) as petições para alteração dos locais de fabricação, de ambos os produtos, serão submetidas tão logo as transferências de titularidade entrarem em vigor;

j) o estoque de segurança de 2 (dois) anos, que será mantido em suas embalagens primárias, sem rótulo, será gradualmente utilizado pela Blanver de acordo com a demanda do mercado brasileiro;

k) para o Ferinject serão fabricados 5 (cinco) lotes, com cerca de 47.000 unidades. Estima-se que 1 (um) lote será utilizado pela Takeda e os outros 4 (quatro) serão utilizados pela Blanver;

l) para o Noripurum EV prevê-se a fabricação de 127 (cento e vinte e sete) lotes, com cerca de 17.000 unidades. Estima-se que 42 (quarenta e dois) lotes serão utilizados pela Takeda e 85 (oitenta e cinco) lotes pela Blanver;

m) os lotes produzidos para o estoque de segurança serão totalmente dedicados ou à Takeda e ou à Blanver. Não haverá um mesmo lote sendo dividido entre ambas as empresas;

n) sobre a documentação das situações apresentadas no Sistema da Qualidade interno, a interessada informa que um controle de alteração será iniciado pela Vifor Pharma em seu sistema de gerenciamento de documentação (Trackwise®), para documentar a transferência da titularidade dos registros e também as alterações nos locais de produção;

o) cada plano de ação será referido e gerenciado por especialistas das respectivas áreas da Vifor Pharma em qualidade, assuntos regulatórios, operações industriais e cadeia de suprimentos.

A empresa também apresentou informações acerca do plano de mitigação de risco e dados para suportar a estabilidade dos produtos, que contam com prazo de validade de 36 (trinta e seis) meses.

Após avaliação das novas informações apresentadas pela requerente, **a GGFIS exarou a Nota técnica nº 528/2021/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 1656128), na qual concluiu que foram apresentadas as medidas de mitigação com a finalidade de atestar o controle adequado dos riscos derivados da excepcionalidade.** No que tange aos dados de estabilidade, a GIMED recomendou consulta à GMED.

Dessa feita, a GMED, por meio do Despacho nº 164/2021/SEI/GMESP/GMED/DIRE2/ANVISA (1659899), destacou que, **do ponto de vista da estabilidade, é factível a construção do estoque de segurança de 2 anos para os medicamentos Ferinject e Noripurum EV, uma vez que ambos possuem prazo de validade aprovado no registro de 36 (trinta e seis) meses.**

É importante destacar, considerando as manifestações técnicas exaradas pelas unidades organizacionais da Anvisa, que não há óbice quanto à aprovação do presente pleito excepcional. Ademais, vale reiterar, como expôs a GGFIS, que o produto Ferinject é o único medicamento com o princípio ativo carboximaltose férrica que possui preço aprovado pela Anvisa e que foi comercializado nos anos de 2019 e 2020, o que nos leva a inferir, portanto, que a eventual interrupção na sua comercialização implicará em desabastecimento do mercado.

No caso do produto Noripurum EV, ainda que haja outros medicamentos com preços aprovados e que foram comercializados nos anos de 2019 e 2020, há apenas 3 (três) empresas que informam a comercialização de 3(três) apresentações do produto, sendo que uma delas é a Takeda Pharma. Importa salientar que o sacarato de hidróxido férrico, princípio ativo do referido produto, consta da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) 2020, na concentração 20 mg/mL, na forma farmacêutica solução injetável (frasco com 5 mL),

que é justamente a apresentação do produto objeto da excepcionalidade ora em análise.

Vale reiterar que a presente solicitação refere-se à autorização, em caráter excepcional, para construção de estoque de segurança dos medicamentos Ferinject e Noripurum EV em suas embalagens primárias, sem rótulo, para abastecimento do mercado pelo período de 2 (dois) anos. Conforme assevera a requerente, os medicamentos permanecerão adequadamente armazenados nas instalações da Takeda GmbH, e **somente passarão a ser embalados com rótulo, bula e cartucho referentes ao novo detentor de registro após a efetivação do processo regulatório de transferência de titularidade de registro dos produtos.**

Assim, considerando que o detentor do registro do medicamento Noripurum na forma farmacêutica de solução injetável de administração intramuscular notificou à Anvisa a descontinuação definitiva de sua fabricação, e cuja apresentação representava a maior participação de mercado, e diante do potencial caráter estratégico do medicamento Noripurum EV, cujo princípio ativo sacarato de hidróxido férrico consta da RENAME, entendo que há elementos para autorizar o pedido em caráter excepcional.

De modo semelhante, no que tange ao Ferinject, por se tratar do único medicamento registrado e em comercialização no Brasil à base de carboximaltose férrica, também entendo que há elementos para autorizar o presente pedido.

Ressalto, contudo, que a presente avaliação não se relaciona ou vincula o processo regulatório de transferência de titularidade de registro dos produtos, que seguirá o rito ordinário, nos termos dos regulamentos vigentes.

3. Voto

Tendo em vista o exposto e considerando as avaliações realizadas pelas áreas técnicas, quais sejam, GGFIS e GGMED, **manifesto-me de forma FAVORÁVEL** à solicitação apresentada pela Vifor Pharma Brasil Ltda., inscrita no CNPJ: 39.980.736/0001-09, alusiva à autorização, em caráter excepcional, para construção de estoque de segurança dos medicamentos Ferinject e Noripurum EV para abastecimento do mercado brasileiro durante 2 (dois) anos, em razão da futura transferência de titularidade dos produtos e da necessidade de alteração de suas linhas de fabricação.

A presente manifestação está condicionada ao atendimento, por parte da requerente, dos requisitos informados e descritos na análise do presente voto, conforme segue:

a) os medicamentos serão produzidos pelos fabricantes constantes dos processos de registro aprovados pela Anvisa, a saber:

	Ferinject	Noripurum
Manufacturing Site	Bipso	Takeda Linz
Primary packaging (non-label)	Takeda Singen	Takeda Linz
Secondary packaging (Label & Carton)	Takeda Singen	Takeda Linz
Warehouse	Takeda Singen	Takeda Linz
Stability studies and Origin batch release	Vifor (International) Inc	Vifor (International) Inc

- b) considerando que os locais de fabricação dos medicamentos em tela serão desativados em janeiro 2022 (no caso de Ferinject) e em agosto de 2022 (no caso de Noripurum EV), a empresa submeterá a inclusão dos novos locais de fabricação para os medicamentos, por meio da submissão de alterações pós registro, nos termos da regulamentação vigente;
- c) os medicamentos não rotulados em suas embalagens primárias deverão ser armazenados em caixas, devidamente identificadas, sob a responsabilidade do fabricante aprovado para o medicamento Ferinject, qual seja, Takeda Singen - Alemanha, e para o medicamento Noripurum EV, Takeda Linz - Áustria, devendo a requerente assegurar que não haverá impacto na segurança nem na qualidade dos produtos, de acordo com os dados dos estudos de estabilidade disponíveis e registrados para esses produtos;
- d) a transferência do detentor de registro deverá ser documentada por meio de controle de mudança e todas as ações a serem implementadas deverão ser devidamente registradas, de acordo com os procedimentos do sistema de qualidade da empresa Vifor Pharma, garantindo assim a rastreabilidade dos produtos;
- e) a empresa deverá submeter o pedido de transferência de titularidade conforme informado à Anvisa;
- f) as petições para alteração dos locais de fabricação de ambos os produtos deverão ser submetidas tão logo as transferências de titularidade entrem em vigor;
- g) desde que aprovadas as transferências de titularidade, o estoque de segurança de 2 (dois) anos, que será mantido em suas embalagens primárias, sem rótulo, será gradualmente utilizado pela Blanver de acordo com a demanda do mercado brasileiro;
- h) para o Ferinject serão fabricados 5 (cinco) lotes, com cerca de 47.000 unidades, com estimativa de uso de 1 (um) lote pela Takeda e 4 (quatro) lotes pela Blanver;
- i) para o Noripurum EV serão fabricados 127 (cento e vinte e sete) lotes, com cerca de 17.000 unidades, com estimativa de uso de 42 (quarenta e dois) lotes pela Takeda e 85 (oitenta e cinco) lotes pela Blanver;
- j) os lotes produzidos para o estoque de segurança deverão ser totalmente dedicados à Takeda ou à Blanver, sendo vedado o uso do mesmo lote entre as empresas;
- k) a empresa deverá documentar as situações propostas em seu Sistema da Qualidade, nos termos do informado no documento encaminhado à Anvisa (SEI 1654548). Cada plano de ação deverá ser referido e gerenciado por especialistas das respectivas áreas da Vifor Pharma em qualidade, assuntos regulatórios, operações industriais e cadeia de suprimentos;
- l) a empresa deverá seguir o plano de mitigação de risco apresentado à Anvisa;
- m) em caso de deferimento da transferência de titularidade entre Takeda e Blanver, o esgotamento de estoque de produtos com rotulagem em nome da Takeda deverá ocorrer dentro do prazo regulamentado pela RDC nº 102/2016,

assim como a inserção dos produtos no mercado com a embalagem em nome da Blanver, de modo que todo e qualquer questionamento deverá ser feito por meio do número de contato (SAC) do novo detentor de registro, cujas informações obrigatórias estarão dispostas na nova embalagem do produto, em consonância com a legislação vigente. A empresa deverá disponibilizar comunicado oficial aos serviços de saúde no qual serão apresentados todos os esclarecimentos necessários sobre a qualidade e segurança dos medicamentos sob a nova titularidade.

Encaminho a decisão final à soberania da Diretoria Colegiada da Anvisa, por meio do **Circuito Deliberativo**.

Rômison Rodrigues Mota
Diretor
Quarta Diretoria



Documento assinado eletronicamente por **Rômison Rodrigues Mota, Diretor**, em 01/12/2021, às 17:04, 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 **1674850** e o código CRC **DFB15E98**.