

VOTO Nº 231/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.932893/2021-38

Expediente nº 6675725/21-1

Analisa o pleito do Laboratórios Pierre Fabre do Brasil Ltda., referente à importação, em caráter excepcional, de 200 unidades de Javlor® 25mg/mL (apresentação de 10mL), fabricado com metade do tamanho de lote aprovado devido à indisponibilidade do IFA.

Área responsável: GQMED/GGMED

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se de pedido de excepcionalidade protocolado por Laboratórios Pierre Fabre do Brasil Ltda para importar 200 unidades de JAVLOR 25mg/mL (apresentação de 10mL), fabricadas a partir de 65L de *bulk*, ou seja, metade do tamanho de lote atualmente registrado na Agência (130L).

Este pedido foi justificado pela empresa devido à indisponibilidade do IFA na matriz internacional, o insumo atualmente disponível seria suficiente para fabricar metade de um lote para suprir os mercados onde a Pierre Fabre está em iminente ruptura. Para o Brasil, seriam destinados aproximadamente 3% (200 unidades) do quantitativo total do lote fabricado.

Em 20/07/2021, foi protocolado na ANVISA a notificação de descontinuação temporária da importação de JAVLOR (expediente 2826493212). O período de risco de escassez internacional começou em junho/2021 e em alguns países perdurará nos primeiros meses de 2022.

No Brasil os riscos de ruptura iniciarão em janeiro/2022 para apresentação de 10 mL e, caso não ocorra a importação das unidades em comento, a ruptura irá perdurar até junho/2022, conforme informado pela empresa à GIMED.

Os detalhes da cadeia de abastecimento são os seguintes:

- JAVLOR é um produto estéril envasado assepticamente (tecnologia de linha de isolamento de enchimento) em uma planta farmacêutica localizada em Pau (França) de propriedade da empresa FAREVA PAU.

- FAREVA PAU é a fabricante subcontratada responsável pela fabricação, controle, embalagem e certificação para liberação do lote ao mercado.

- Pierre Fabre Medicament Production (PFMP) é a contratante.

- Pierre Fabre Medicament (PFM) é titular da Autorização de Introdução no Mercado na Europa e no país de origem, França, e também uma subsidiária da Pierre Fabre S.A. ("Grupo Pierre Fabre")

- FAREVA PAU compartilha atualmente a mesma infraestrutura de informação

do Grupo Pierre Fabre (sistema MERP SAP IT, Sea Vision e sistemas Leatus IT), visto que o grupo Fareva adquiriu o site Pau do Grupo Pierre Fabre em dezembro de 2020 e transferência dos sistemas de TI ainda não foram concluídos.

A origem desta interrupção no fornecimento de JAVLOR vem de uma combinação de alguns fatores. FAREVA PAU encontrou um problema técnico significativo na linha de produção (isolador de enchimento asséptico) durante a operação de enchimento asséptico da especialidade JAVLOR 10mL. Mais precisamente, uma falha mecânica gerou excursões recorrentes no monitoramento ambiental contínuo em grau A durante as operações de envase asséptico na origem da rejeição do último lote fabricado de JAVLOR 10 mL (25mg/mL). Essa rejeição teve um impacto sobre o ingrediente ativo vinflunina. Até o momento, o estoque disponível de princípio ativo não permite fabricar um lote completo de JAVLOR 10 mL (25mg/mL), mas apenas meio lote.

Além disso um ciberataque atingiu o Grupo Pierre Fabre. Os sistemas de TI da Pierre Fabre precisaram ser completamente bloqueados, incluindo os sistemas utilizados pela FAREVA PAU (sistemas MERP IT, Sea Vision e sistemas Leatus IT). A produção da FAREVA PAU foi interrompida por 6 semanas e a recuperação total ainda está em andamento.

Como forma de mitigar rupturas em diversos países, a matriz da requerente, Pierre Fabre Médicament, buscou alternativa possível com a empresa fabricante subcontratada para limitar o impacto dessa interrupção, sendo a possibilidade de fabricação de metade do lote de JAVLOR avaliada através de uma "Análise de Risco". Adicionalmente, a matriz se comprometeu a realizar um estudo de estabilidade deste lote.

Informou-se ainda que a ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) autorizou a fabricação excepcional do produto na escala de 65L.

Para subsidiar este voto, foram utilizadas as manifestações da Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos (GIMED/GGFIS), por meio da NOTA TÉCNICA Nº 575/2021/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA e da Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED-GGMED), por meio da NOTA TÉCNICA Nº 106/2021/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA.

2. Análise

A Resolução RDC nº 73/2016 prevê que a alteração pós-registro de inclusão menor de tamanho de lote (mudança 6.f) é de implementação imediata, não requerendo protocolo individual, apenas inclusão dos seguintes documentos no Histórico de Mudanças do Produto (HMP): (I) ordem de produção e quadro comparativo "B" e "C" do anexo IV da norma; (II) laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico do medicamento referentes a 1 (um) lote fabricado na condição aprovada e 1 (um) lote fabricado na condição proposta; (III) perfil de dissolução comparativo entre a condição atualmente aprovada e a proposta ou, quando não aplicável, teste de desempenho *in vitro* entre a condição atualmente aprovada e a proposta; (IV) protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial; (V) relatório sumário de validação de processo.

A redução do tamanho de lote de 130L para 65L, como proposto por Laboratórios Pierre Fabre do Brasil Ltda para o produto JAVLOR 25mg/mL, apresentação de 10mL, forma farmacêutica solução injetável, se requerido pelo detentor do registro, poderia ser enquadrada na mudança 6.f prevista pela Resolução RDC nº 73/2016. Portanto, para fins regulatórios, o pedido de excepcionalidade em tela pode ser equiparado a uma solicitação de mudança pós-registro de inclusão menor de tamanho de lote, cujos riscos sanitários permitem a implementação imediata.

Em uma perspectiva de benefício-risco, a GQMED/GGMED se manifestou favoravelmente ao pedido de excepcionalidade requerido por Laboratórios Pierre Fabre do Brasil Ltda. para importar 200 unidades de JAVLOR 25mg/mL (apresentação de 10mL), fabricadas a partir de 65L de *bulk*, ou seja, metade do tamanho de lote atualmente registrado na Agência (130L).

No entanto, para regularização do histórico de mudanças do produto na Anvisa, ressaltou a importância de que a empresa encaminhe, no próximo HMP a ser protocolado, os seguintes documentos como informação suplementar:

(I) ordem de produção e quadro comparativo "B" e "C" do anexo IV da RDC nº 73/2016;

(II) laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico do medicamento referentes a 1 (um) lote fabricado na condição aprovada e 1 (um) lote fabricado no pedido de excepcionalidade;

(III) protocolo/relatório de estudo de estabilidade referente ao lote produzido na condição de excepcionalidade.

Considerando que o produto JAVLOR está na forma de solução e que ele se encontra em descontinuação temporária de fabricação, como comunicado pelo detentor do registro, as provas de desempenho *in vitro* e validação de processo para a condição de excepcionalidade poderiam ser dispensadas.

Por fim, a GIMED/GGFIS considerou ser PROVÁVEL que haja desabastecimento de mercado com ALTO RISCO DE IMPACTO PARA A SAÚDE PÚBLICA pela indisponibilidade do medicamento Javlor® 25mg/mL do laboratório Pierre Fabre do Brasil Ltda.

3. Voto

Diante do exposto, considerando os impactos na saúde pública, uma vez que o medicamento Javlor® 25mg/mL contém a substância ativa vinflunina, indicado em monoterapia para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma avançado ou metastático de células de transição do trato urinário, bem como a alteração se enquadraria como mudança pós-registro de inclusão menor de tamanho de lote, cujos riscos sanitários permitem a implementação imediata, **VOTO pela APROVAÇÃO** do pedido pelo Laboratórios Pierre Fabre do Brasil Ltda para importar 200 unidades de JAVLOR 25mg/mL (apresentação de 10mL), fabricadas a partir de 65L de *bulk*, ou seja, metade do tamanho de lote atualmente registrado na Agência (130L).

Esta aprovação está vinculada à regularização do histórico de mudanças do produto na Anvisa, assim, a empresa deve encaminhar, no próximo HMP a ser protocolado, os seguintes documentos como informação suplementar:

(I) ordem de produção e quadro comparativo "B" e "C" do anexo IV da RDC nº 73/2016;

(II) laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico do medicamento referentes a 1 (um) lote fabricado na condição aprovada e 1 (um) lote fabricado no pedido de excepcionalidade;

(III) protocolo/relatório de estudo de estabilidade referente ao lote produzido na condição de excepcionalidade.

Solicito a inclusão em Circuito Deliberativo para a decisão final da Diretoria Colegiada da Anvisa.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 15/12/2021, às 12:21, 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 **1709982** e o código CRC **204A8E5D**.

Referência: Processo nº 25351.932893/2021-38

SEI nº 1709982