

VOTO Nº 1/2023/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.930861/2022-89

Expediente nº 5104101/22-3

Analisa o pedido de excepcionalidade para para comercialização do medicamento Menopur (menotropina) com alterações no processo produtivo da substância ativa.

Área responsável: Gerência Geral de Prod. Biológicos, Rad., Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Prod. de Ter. Avançadas (GGBio), Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) e Gerência de Farmacovigilância (GFARM).

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. **Relatório**

Esta Segunda Diretoria recebeu solicitação excepcional da empresa Ferring Pharmaceuticals para manter a comercialização, em caráter temporário, do medicamento Menopur (menotropina), com as alterações no processo produtivo da substância ativa, menotropina, implementadas pelo fabricante do insumo, sem o conhecimento da empresa Ferring Pharmaceuticals e sem a aprovação das mudanças junto à Anvisa.

Para fins de contextualização, informamos que o fármaco menotropina é obtido por meio do processamento e purificação da urina proveniente de mulheres na pós-menopausa. O medicamento é destinado para o tratamento de infertilidade, conforme a bula do profissional da saúde, disponível do portal da Anvisa (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=menopur>), temos:

“...INDICAÇÕES

Menopur® é destinado para o tratamento de infertilidade nos seguintes casos:

- *Mulheres com insuficiência ovariana hipo – ou normogonadotrófica: estimulação do crescimento folicular, incluindo mulheres com síndrome de ovário policístico, que não responderam ao tratamento com citrato de clomifeno. Assim, tais pacientes requerem hiperestimulação controlada para induzir o desenvolvimento de folículos múltiplos em programas de fertilização assistida (por exemplo: fertilização in vitro / transferência de embrião (FIV/TE), transferência de gameta intrafalopiano (GIFT) e injeção intracitoplasmática de espermatozóides (ICSI).*
- *Homens: Destinado para o tratamento de infertilidade em homens com hipogonadismo hipo – ou normogonadotrófico: em combinação com hCG (gonadotropina coriônica humana) para estimular a espermatogênese. 2 CID: Infertilidade masculina.”*

Voltando ao tema, recentemente, a empresa Ferring Pharmaceuticals foi informada pelo fabricante da substância ativa, Instituto Massone S.A., localizado na Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, que foram implementadas alterações no processo de fabricação da substância ativa menopina, insumo farmacêutico ativo do produto Menopur, registrado no Brasil sob nº 1.2876.0011 em nome da empresa Laboratórios Ferring Ltda.

De posse dessa informação, a empresa primeiramente encaminhou comunicado informando sobre a necessidade de realização de reunião junto à Anvisa para discutir as estratégias propostas pela empresa Ferring Farmaceuticals a respeito da identificação de alterações no processo de fabricação da substância ativa menopina, insumo farmacêutico ativo do produto Menopur.

De acordo com a investigação realizada, foram feitas alterações em duas etapas do processamento da substância ativa:

(1) a adição de uma etapa de purificação para redução de agregados (“Etapa de Purificação”) por cromatografia de exclusão de tamanho; e

(2) adição de etapa opcional de “equilíbrio” da proporção 1:1 FSH-LH pela adição de hCG purificado de mulheres grávidas nos casos em que a atividade luteinizante em um lote de menopina seja baixa (“Etapa de Balanceamento”).

Assim que tomou conhecimento, a empresa Ferring iniciou uma investigação junto ao fabricante da substância ativa. Uma avaliação preliminar de qualidade, eficácia e segurança das alterações do processo de fabricação foi realizada pela empresa que concluiu que a qualidade, eficácia e segurança do produto permanecem inalteradas e não há risco aos pacientes. A empresa informa também que o balanceamento da substância ativa com hCG de mulheres grávidas é reconhecido e permitido pelas farmacopeias USP e Britânica.

A empresa já tomou algumas ações enquanto a totalidade da investigação não é concluída, tais como:

1. O balanceamento das frações J3 e /ou J4 com hCG purificado na Massone foi interrompido imediata e temporariamente.

2. A distribuição de MENOPUR ao mercado foi suspensa e a fabricação e embalagem de Menopur na Ferring foram interrompidas.

3. Contratação de empresa especializada para a realização de auditoria na empresa Massone.

A empresa informou que o objetivo dessa avaliação independente é o de avaliar a extensão em que medidas corretivas podem ser imediatamente implementadas para reforçar os requerimentos regulatórios específicos e as expectativas de desempenho do sistema da qualidade associadas.

Segundo a empresa, as seguintes ações regulatórias são necessárias para atualização do dossiê de registro do medicamento Menopur:

1. Submissão de petição de alteração pós-registro para alteração do processo de fabricação na etapa de purificação (redução de agregados), com previsão para o quarto trimestre de 2023, dependente da validação de processo.

2. Submissão de alteração pós-registro para alteração do processo de fabricação na etapa de balanceamento com hCG e atualização da bula, com previsão para o primeiro trimestre de 2024, dependente de validação de processo.

Neste pedido de excepcionalidade a empresa pleiteia:

1. Apoiada na justificativa de prevenir desabastecimento imediato aos pacientes, pede a manutenção dos lotes afetados de MENOPUR no mercado, assim como continuar a produção e liberação do estoque existente na cadeia de produção, uma vez que a qualidade, segurança e eficácia estão dentro da especificação;

2. Na mesma linha, para garantir o fornecimento contínuo até que as alterações pós-registro do processo produtivo sejam submetidas e aprovadas, propõe-se continuar a fornecer MENOPUR fabricado com a etapa adicional de purificação, pois no momento, a empresa Massone pode não conseguir fabricar a substância ativa de forma consistente sem a etapa de redução de agregados, quando necessário, na fração J3.

A empresa declara que uma interrupção imediata do balanceamento com hCG pode ter o impacto de causar a queda na capacidade produtiva do IFA em 50-60%. A Ferring está analisando cuidadosamente a situação de fornecimento em todos os mercados e gostaria de discutir melhor com as autoridades a continuidade da adição de hCG purificado à hMG-HP a fim de retomar o suprimento aos mercados e reverter o racionamento global.

Durante o tratamento dos pacientes, as Gonadotropinas são frequentemente misturadas (FSH recombinante + hMG no mesmo ciclo de tratamento; 60% de todos os ciclos de tratamento ao redor do mundo) e em alguns países o protocolo misto é o padrão de tratamento.

A empresa trouxe que uma situação de desabastecimento de Menopur que teria efeitos dramáticos no tratamento de pacientes, uma vez que em alguns países outros produtos contendo hMG podem não estar disponíveis, o que levaria ao cancelamento de ciclos de tratamentos em andamento com impacto negativo em pacientes específicas para as quais Menopur é a primeira escolha (baixas e altas respondedoras, mulheres mais velhas, falhas repetidas de ciclo), com a necessidade de início de um novo ciclo.

Esse é o relatório, ao qual passo à análise.

2. **Análise**

Primeiramente, cabe relatar que a empresa Ferring Pharmaceuticals foi atendida em reunião no parlatório, 03/11/2022, com a participação da GGBIO e da Segunda Diretoria (DIRE2). Na reunião, a empresa esclareceu que o desvio identificado é relacionado ao processo produtivo da substância ativa menotropina e apresentou todas as medidas adotadas até o momento para investigação do ocorrido, bem como dos possíveis impactos das alterações na segurança, eficácia e qualidade do produto.

Além disso, apresentou o plano futuro para adequação das informações no processo de registro do medicamento e forneceu dados de consumo e importação para fins de análise de risco de desabastecimento por parte da Anvisa.

A respeito deste pedido de excepcionalidade, este foi avaliado pelas áreas técnicas afetas ao tema), no âmbito de suas competências:

- **A Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS)** se manifestou por meio da NOTA TÉCNICA Nº 521/2022/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (2121869), que concluiu que as empresas envolvidas na fabricação do medicamento Menopur detêm Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa. Quanto ao risco de desabastecimento de mercado, a GGFIS considerou como provável o risco de desabastecimento com alto impacto para a saúde pública, pela indisponibilidade do medicamento Menopur.

A Segunda Diretoria solicitou nova manifestação da GGFIS acerca das

mudanças já implementadas pela empresa, do impacto dessas mudanças nas Boas Práticas de Fabricação, do impacto das mudanças no produto final, do prazo de adequação proposto pela empresa; e qual o posicionamento ou possível alinhamento ao posicionamento das outras autoridades reguladoras aditados ao processo em tela.

A GGFIS se emitiu então a NOTA TÉCNICA N° 116/2022/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (2156733), apresentando as seguintes conclusões:

“Como as alterações implementadas pela fabricante do IFA, de acordo com a IN n° 65/2020, impactam na formulação do produto acabado, sendo classificadas como maiores, sugiro que a validação do novo processo de fabricação seja apresentada até a data da próxima renovação do CBPF (julho de 2023), assim como análise de risco da inclusão das novas etapas, atentando para o impacto na validação de limpeza e metodologia analítica, se for o caso.

Ainda considerando que a última inspeção conduzida pela Anvisa em 2015 não abordou o IFA com as alterações implementadas, além da atualização do arcabouço regulatório sanitário após a adesão do Brasil ao PIC/s, para a análise da petição de renovação do certificado será proposta a realização de inspeção no fabricante Instituto Massone S.A.

Já do ponto de vista do monitoramento pós-mercado, não foram localizadas notificações de queixas técnicas aplicáveis ao último período de renovação da Certificação em Boas Práticas de Fabricação.

Considerando como provável o risco de desabastecimento, conforme a NOTA TÉCNICA N° 521/2022/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (2121869), com alto risco de impacto para a saúde pública pela indisponibilidade do medicamento Menopur, a ausência de queixas técnicas e o CBPF vigente para as plantas fabricantes do IFA e produto acabado, sugiro, de forma alinhada à manifestação das Autoridades Sanitárias evidenciadas neste processo, a não aplicação de medidas sanitárias restritivas aos lotes já liberados.” (griffo nosso)

- **A Gerência de Farmacovigilância (GFARM)** também se manifestou sobre esse pedido, emitindo a NOTA TÉCNICA N° 89/2022/SEI/GFARM/DIRE5/ANVISA (2167917), concluindo em resumo, com as seguintes considerações:

“1. Nos documentos apresentados pela empresa anexados a este processo e citados no item 2 (Análise) desta Nota Técnica, não foi possível avaliar, devido à ausência de informações, o perfil benefício-risco a partir de 2015 para o medicamento Menopur.

2. Observou-se, nas consultas realizadas no Vigilyze, um aumento dos Eventos Adversos ao longo dos anos, que pode ou não, ser justificado pelo aumento da exposição.

3. Embora tenha-se observado uma maior notificação de medicamento ineficaz a partir de 2016, no sistema VigiLyze, não se pode fazer esta inferência sem os dados de exposição por período.

4. Pelos documentos apresentados pela empresa não foi possível relacionar os Eventos "Síndrome de Hiperestimulação ovariana" e "Medicamento Ineficaz" às alterações no processo de fabricação da substância ativa em 2015.

Cumprir informar que as informações prestadas foram obtidas por meio da farmacovigilância passiva, a qual depende da iniciativa dos profissionais de

saúde e pacientes.

Salientamos que a ausência de notificações para um determinado produto não representa a garantia da manutenção do perfil de segurança e eficácia do medicamento, tendo em vista as limitações do sistema de notificações espontâneas. Da mesma forma, o registro de notificações não indica necessariamente que há um problema com o medicamento. Cabe enfatizar que a subnotificação de eventos adversos é um fator relevante na vigilância pós-comercialização de medicamentos, podendo levar a um número subestimado de casos e até mesmo a não identificação de um sinal de segurança. A notificação espontânea, no entanto, permanece insubstituível na geração de sinais e alertas em segurança de medicamentos e possui um papel predominante na geração de hipóteses quanto ao perfil de segurança do uso medicamentosos.

Não cabe à GGFARM fazer uma avaliação sobre o impacto da retirada do medicamento do mercado, nem sobre o risco das alterações implementadas sem a adequada geração de dados para atestar que o produto mantém sua adequada qualidade, eficácia e segurança.

No que se refere à avaliação das notificações de eventos adversos, geração de sinal, avaliação e reavaliação o perfil Benefício/Risco do medicamento Menopur, entende-se como necessários:

- Apresentação dos relatórios de farmacovigilância dos anos 2017 a 2020;

- Exposição do medicamento estratificada por ano, para os anos 2017 a 2020. No documento Sumário Farmacovigilância 2021 (SEI 2129004) a empresa informa uma exposição acumulada em aproximadamente 4,45 milhões de pacientes. Neste documento é informado que no ano de 2021 a exposição do período foi de 323.603 pacientes, porém, faz-se necessária a exposição dos anos anteriores (2017-2020).

- Justificativas para a frequência dos eventos "Síndrome de Hiperestimulação ovariana" e "Medicamento Ineficaz" entre 2016 e 2020 apresentados, nesta Nota Técnica.

Tendo em vista que, conforme explicado na NOTA TÉCNICA Nº 116/2022/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (2156733), as alterações implementadas pelo fabricante do insumo farmacêutico impactam na formulação do produto acabado, sendo classificadas como maiores e considerando as limitações já mencionadas do sistema de notificações espontâneas, faz-se necessária também a realização de novos estudos, de forma a garantir a segurança do produto na condição atual."

A Gerência de Farmacovigilância solicitou complementação de informações por meio do OFÍCIO Nº 4/2022/SEI/GFARM/DIRE5/ANVISA (2193705).

Após avaliar a documentação enviada pela empresa em resposta ao ofício supracitado, a GFARM emitiu a NOTA TÉCNICA Nº 5/2023/SEI/GFARM/DIRE5/ANVISA (2230919), que fez algumas considerações a respeito do perfil de eficácia e segurança do medicamento ao longo do tempo, com base da documentação enviada.

Em que, resumidamente, cita que para as notificações do evento "Medicamento Ineficaz" também foi mencionado "apesar de alguns picos não preocupantes de notificações", a justificativa apresentada foi considerada plausível considerando a menor gravidade do evento, em comparação à Síndrome de Hiperestimulação ovariana.

- Em seguida a GFARM concluiu que:

“1) não há como identificar os eventos adversos relacionados às alterações no processo de fabricação da substância ativa menotropina;

2) segundo informa a empresa, muitas notificações estão relacionadas à menotropina não altamente purificada, pode existir uma relação entre a purificação do ativo e eventos adversos; e

3) as frequências das reações adversas foram calculadas em testes clínicos realizados com medicamento "diferente" do atualmente comercializado, esta Gerência de Farmacovigilância entende necessária a condução de novos testes clínicos utilizando a substância ativa menotropina em seu atual processo de fabricação para atualização da bula.”

- **A Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO/GGBIO)** se manifestou por meio da NOTA TÉCNICA Nº 65/2022/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (2132879), que avaliou os documentos submetidos pela empresa e concluiu em apertada síntese que foram implementadas, há pelo menos sete anos, alterações moderadas e maiores no processo de fabricação da substância ativa menotropina, utilizada para a fabricação do produto terminado Menopur, sem prévia aprovação pela autoridade sanitária e sem o conhecimento da empresa detentora do registro. A GPBIO considerou essa uma questão grave, visto os riscos potenciais que esse tipo de ação pode levar aos pacientes que fazem uso do produto.

Sobre o risco das alterações implementadas sem a adequada geração de dados para atestar que o produto mantém sua adequada qualidade, eficácia e segurança. A GPBIO pontuou que questões críticas, como a validação do processo de fabricação, controle do processo e avaliação de potencial introdução de contaminantes ao processo não foram avaliadas ou não foram devidamente apresentadas/abordadas pela empresa no momento, assim como restou ausente uma avaliação da qualidade da gonadotropina coriônica acrescentada ao produto, a qual não possui registro no Brasil e que também é fabricada pela empresa Massone.

Adicionalmente, a empresa não apresentou uma justificativa para adição de hCG acima do limite estabelecido pela USP.

A Segunda Diretoria também solicitou à GGBIO, a manifestação acerca de qual o posicionamento ou possível alinhamento ao posicionamento emitido por outras autoridades reguladoras aditados ao processo em tela.

- Em seguida a GGBIO emitiu a NOTA TÉCNICA Nº 64/2022/SEI/GGBIO/DIRE2/ANVISA (2159460), em que avalia as manifestações apresentadas pelas autoridades reguladoras dos seguintes países: Inglaterra, Áustria, Bélgica, Noruega, Suécia, Cingapura, Estados Unidos e Israel.

Em síntese, a maioria das autoridades não determinou nenhuma ação restritiva de mercado, como recolhimento, permitindo os lotes internalizados de serem utilizados.

As autoridades Sueca e Norueguesa indicaram a autorização apenas para os lotes específicos citados.

A autoridade de Cingapura aparentemente apenas liberou o estoque atual e pede informações sobre duração provável deste.

A FDA autorizou a utilização de lotes específicos já informados e manterá acompanhamento do caso, indicando à Ferring para solicitar novo ou alterar o presente pedido para nova avaliação da FDA, caso necessário.

A Autoridade de Israel aparentemente concedeu a liberação mais ampla, mas com acompanhamento mais próximo de lotes liberados, inclusive com informação de eventuais desvios, além de informações sobre lotes já internalizados e cronograma de adequação do registro.

A Autoridade da Grã-Bretanha, da Bélgica e da Áustria em princípio também concederam uma liberação mais ampla, sobre responsabilidade da empresa/responsável (QP), englobando lotes já internalizados e lotes futuros.

Conforme documentação apresentada pela Ferring, as autoridades citadas consideraram o risco de desabastecimento e não implementaram ações de mercado em relação aos lotes já internalizados, permitindo a continuidade da comercialização do produto.

Quanto a lotes ainda não internalizados há aparentemente decisões mais restritivas nas autoridades sueca, norueguesa e de Cingapura, que autorizaram lotes já internalizados, mas em princípio não trataram de lotes futuros e as decisões mais amplas das autoridades britânica, belga, austríaca e Israel, estes com um acompanhamento adicional dos lotes eventualmente liberados.

A FDA (EUA), visando evitar desabastecimento, indicou a liberação de lotes específicos e mantém aberta a porta para possíveis novas submissões de liberação de lotes, a serem apreciadas e ressaltando que a decisão de liberar lotes remanescentes é responsabilidade da Ferring, dentro das Boas Práticas de Fabricação.

Em complementação, em 05/12/2022, a GGBIO emitiu o DESPACHO Nº 234/2022/SEI/GGBIO/DIRE2/ANVISA (2163311), sugerindo o seguinte encaminhamento:

“Considerando as decisões das várias agências enviadas, entendemos que a decisão mais adequada considerando o contexto do Brasil seria algo semelhante ao considerado pela US-FDA, que decidiu não tomar ações regulatórias contra os lotes finalizados de Menopur (menotropina) fabricados pela Ferring GmbH, relativamente aos produtos já internalizados no país, bem como requerer informações adicionais. Assim sugerimos que a Ferring envie a seguinte documentação:

1 - Lista dos lotes impactados pelo DS com fabricação modificada e já internalizados no Brasil ou liberados e já preparados para a distribuição no país;

2 - Quantidade existente de cada lote e informar data estimada de duração destes considerando o consumo esperado;

3 - Incluir os lotes modificados em programa de estabilidade de longa duração para acompanhamento, considerando número de lotes que sejam representativos das mudanças presentes nos lotes disponíveis;

4 - Nenhum lote do DP disponibilizado deve estar envolvido em OOS ou possuir desvios maiores identificados;

5 - Apresentar os Certificados de Análise dos lotes que serão objetos desta excepcionalidade.

A GGBIO sugere ainda que a empresa deve apresentar um cronograma detalhado para conclusão dos estudos para permitir a submissão da alteração pós registro definitiva, devidamente justificado. Caso necessário, nova solicitação de liberação de lotes futuros em caráter excepcional para evitar

desabastecimento deve ser submetida para a apreciação da Anvisa. "

Assim, a Segunda Diretoria emitiu em 08/12/2022, o Ofício N° 268/2022/SEI/DIRE2/ANVISA (2168162), solicitando que a empresa envie as informações complementares.

A empresa protocolou, em 21/12/2022, as informações complementares solicitadas, enviando a listagem de lotes do Medicamento impactados já internalizados por meio do Anexo SEI n° 2187715.

Em relação à quantidade de estoque existente de cada lote e a informação sobre a data estimada de duração destes lotes considerando o consumo esperado, a empresa respondeu com o quadro abaixo:



- **Quantidade de estoque existente de cada lote e informar data estimada de duração destes considerando o consumo esperado;**

No quadro abaixo declaramos o estoque da Ferring Brasil referente a cada lote de Menopur® e a data estimada de duração destes em nosso estoque considerando consumo esperado:

PRODUTO	LOTE	FABRICACAO	VALIDADE	QUANTIDADE
MENOPUR 75 UI 5X1	U10795F	30/03/2022	28/02/2024	1.013
MENOPUR 75 UI 5X1	U12589E	30/05/2022	30/04/2024	9.740
MENOPUR MULTIDOSE 600UI	U10016G	28/02/2022	30/01/2025	32
MENOPUR MULTIDOSE 600UI	U10472L	30/03/2022	28/02/2025	3.699
MENOPUR MULTIDOSE 600UI	U11893FA	30/05/2022	30/04/2025	2.391
MENOPUR MULTIDOSE 1200UI	U10013MA*	30/01/2022	30/12/2024	128
MENOPUR MULTIDOSE 1200UI	U10017G	28/02/2022	30/01/2025	1.995
MENOPUR MULTIDOSE 1200UI	U11344K	30/04/2022	30/03/2025	3.879

- *Menopur 75 UI (10.753 unidades em estoque) – duração 85 dias*
- *Menopur 600 UI (6.122 unidades em estoque) – duração 60 dias*
- *Menopur 1200 UI (6.002 unidades em estoque) – duração 160 dias*

Quanto à solicitação de inclusão imediata dos lotes modificados em programa de estabilidade de longa duração para acompanhamento, considerando número de lotes que sejam representativos das mudanças presentes nos lotes disponíveis, a empresa declara que o estudo comparativo de estabilidade compreende dados de liberação de 583 lotes de Menopur® 75 UI, 114 lotes de Menopur® 600 UI e 63 lotes de Menopur® 1200 UI, fabricados sob as condições descritas, todos os resultados estão dentro da especificação e nenhuma diferença estatística foi detectada para os atributos de qualidade potência LH, potência FSH e substâncias relacionadas ao produto para lotes fabricados do DS usando os processos opcionais em comparação com o original.

A empresa declara ainda que o estudo comparativo também apresenta uma visão geral dos estudos de estabilidade realizados com 15 lotes de Menopur® 75 UI, 8 lotes de Menopur® 600 UI e 8 lotes de Menopur® 1200 UI. Todos os resultados de estabilidade são dentro dos critérios de aceitação conforme especificação até 24 meses (fim do prazo de validade) para Menopur® 75 UI e 36 meses para Menopur® 600 UI e 1200 UI e sem tendência atípica, significa que a série de resultados para um lote segue a tendência esperada em comparação com outros lotes de estabilidade.

A empresa considerou que a qualidade dos lotes não foi afetada pelas alterações implementadas.

Em relação à solicitação de que nenhum lote do DP (Drug Product - produto acabado) disponibilizado deve estar envolvido em OOS (out of specification) ou possuir desvios maiores identificados, a empresa respondeu confirmando que os lotes que estão atualmente em território brasileiro não possuem qualquer desvio adicional ou OOS, além dos relacionados ao pedido de excepcionalidade em tela.

A empresa enviou no Anexo SEI nº 2187723 os Certificados de Análise dos lotes objetos do pedido de excepcionalidade.

Em relação ao cronograma para conclusão dos estudos que subsidiem a alteração pós registro definitiva, a empresa apresentou a seguinte previsão:

- 1º trimestre de 2023 - elaboração do protocolo de validação;
- 2º trimestre de 2023 - aprovação do protocolo de validação pelas autoridades sanitárias relevantes;
- 3º trimestre de 2023 - início da validação dos lotes;
- 1º trimestre de 2024 – primeiros dados obtidos da validação e início da estabilidade;
- 4º trimestre de 2024 - envio do pacote global de variação para submissão local;
- 4º trimestre de 2024 e 1º trimestre de 2025 - submissão do dossiê de pós-registro.

Em resposta ao OFÍCIO Nº 268/2022/SEI/DIRE2/ANVISA (2168162) que solicitou novas informações sobre o produto, a empresa aditou ao presente processo os seguintes documentos:

- Lista de lotes importados (SEI nº 2187716);
- Relatório de Comparabilidade - estabilidade (SEI nº 2187717);
- Relatório de Estabilidade 600 UI (SEI nº 2187718);
- Relatório de Estabilidade 1200 UI (SEI nº 2187719);
- Relatório de Estabilidade 75 UI (SEI nº 2187720);
- Esclarecimento Lotes de Estabilidade API vs DP (SEI nº 2187721);
- Carta proposta aos profissionais da saúde (SEI nº 2187722);
- Certificado de análise do fabricante (SEI nº 2187723); e
- Declaração do importador (SEI nº 2187724);

Tais documentos foram avaliados pela Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO), que emitiu, em 07/02/2023, a NOTA TÉCNICA Nº 8/2023/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (2242203), fazendo as considerações pertinentes sobre a documentação acostada ao processo e concluindo que:

“Considerando o apresentado, apesar de a empresa ter encaminhado os documentos solicitados por meio do Ofício Nº 268/2022/SEI/DIRE2/ANVISA, estes não alteram a avaliação anteriormente realizada pela GPBIO, constante na Nota Técnica 65 (2132879).

Com relação ao caminho regulatório a ser adotado, entendemos que o que foi apresentado não altera o posicionamento anterior da GGBIO, que está condizente também com o posicionamento de autoridades europeias, de permitir o uso de Menopur mesmo no cenário de irregularidade regulatória, considerando o prejuízo que a suspensão do uso do produto poderia trazer às pacientes.”

Adicionalmente a Gerência-Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas emitiu o DESPACHO Nº 68/2023/SEI/GGBIO/DIRE2/ANVISA (2245356) em 08/02/2023, se alinhando a decisão tomada pela Agência Regulatória Americana (FDA), sem uma autorização ampla, porém autorizando lotes específicos do medicamento Menopur, a serem internalizados acompanhados do Certificado de Análise (COA) e de documento de registro de liberação de lote de produto acabado (DP) indicando a avaliação feita para possíveis desvios e OOS (out of specification) ocorridos devidamente assinado pela pessoa responsável Qualified Person (QP) da empresa estrangeira.

Em suma, a GGBIO sugere que sejam autorizadas importações de lotes específicos, sucessivamente, conforme a necessidade de abastecer o mercado, sem permitir que a empresa fique autorizada a importar regularmente com o processo fabril não validado.

Assim, para as próximas importações do medicamento Menopur, a fim se evitar o desabastecimento de mercado, se fará necessário que a empresa informe os lotes que serão objeto, acompanhados da documentação de suporte sugerida (COA e Documento de liberação de lotes).

Após avaliação de todos os apontamentos emitidos pelas áreas técnicas da Anvisa e do cenário internacional, bem como a sensibilidade e relevância terapêutica do medicamento em questão, sendo evidente que o tratamento da infertilidade exige um melhor acesso a serviços de saúde de alta qualidade e maior segurança dos tratamentos da fertilidade, os quais permitem que milhões de pacientes em todo o mundo superem a doença do sistema reprodutivo, que se apresenta como um importante problema de saúde pública. Assim, sem excesso, repiso que a infertilidade é questão de saúde pública, o que justifica um olhar macro sobre o caso apresentado para discussão e deliberação da Diretoria Colegiada.

Nesta esteira, diante da irregularidade confessa apresentada pela empresa e a manutenção dos tratamentos, é importante o olhar sanitário sobre qual é a melhor maneira de equilibrar o acesso seguro ao tratamento, especialmente, em tempos que mais e mais pessoas estão recorrendo a tratamentos de infertilidade para atingir seus objetivos reprodutivos.

Conforme as melhores práticas de tratamento, seja para os resultados da indução da ovulação e estimulação ovariana, seja o aumento na produção de espermatozoides viáveis, é primordial a garantia que o medicamento seja acessível e seguro.

Neste contexto, me alinho a posição da GPBIO e GGBIO, contudo é necessário aprimorar o monitoramento do uso do medicamento na condição apresentada e a adoção de medidas de transparência. Assim, no eixo da proposição da GFARM, como a estratégia do aprimoramento das medidas de acompanhamento do medicamento Menopur, a área responsável pela farmacovigilância da Anvisa, juntamente com a empresa deverá promover um painel técnico com especialistas no tema da reprodução humana, reprodução assistida e fertilidade para fins de ampliar o debate técnico e promover melhorias das ações de farmacovigilância.

Considerando a importação e disponibilização para uso do medicamento em condição diversa do aprovado no registro, ainda que os lotes já internalizados possam ser utilizados, há necessidade da avaliação pela Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização

Sanitária-GGFIS, quanto a pertinência da adoção das eventuais medidas cabíveis, no âmbito de uma processo administrativo sanitário.

3. Voto

Por todo exposto, **VOTO pela APROVAÇÃO** do pedido de excepcionalidade para a comercialização, em caráter temporário, dos lotes do medicamento Menopur (menotropina) já internalizados em território brasileiro, conforme lista de lotes informada pela empresa em seu anexo SEI nº 2187716 e quadro com estoque disponível:



- Quantidade de estoque existente de cada lote e informar data estimada de duração destes considerando o consumo esperado;

No quadro abaixo declaramos o estoque da Ferring Brasil referente a cada lote de Menopur® e a data estimada de duração destes em nosso estoque considerando consumo esperado:

PRODUTO	LOTE	FABRICACAO	VALIDADE	QUANTIDADE
MENOPUR 75 UI 5X1	U10795F	30/03/2022	28/02/2024	1.013
MENOPUR 75 UI 5X1	U12589E	30/05/2022	30/04/2024	9.740
MENOPUR MULTIDOSE 600UI	U10016G	28/02/2022	30/01/2025	32
MENOPUR MULTIDOSE 600UI	U10472L	30/03/2022	28/02/2025	3.699
MENOPUR MULTIDOSE 600UI	U11893FA	30/05/2022	30/04/2025	2.391
MENOPUR MULTIDOSE 1200UI	U10013MA*	30/01/2022	30/12/2024	128
MENOPUR MULTIDOSE 1200UI	U10017G	28/02/2022	30/01/2025	1.995
MENOPUR MULTIDOSE 1200UI	U11344K	30/04/2022	30/03/2025	3.879

- Menopur 75 UI (10.753 unidades em estoque) – duração 85 dias
- Menopur 600 UI (6.122 unidades em estoque) – duração 60 dias
- Menopur 1200 UI (6.002 unidades em estoque) – duração 160 dias

Para as futuras importações de novos lotes, a empresa deve aditar previamente ao processo de registro do medicamento Menopur a seguinte documentação e aguardar a manifestação da Gerência de Produtos Biológicos por meio de ofício:

- documentação atualizada referente aos estudos de validação em andamento;
- Certificado de Análise (COA) dos lotes; e
- documento de registro de liberação de lote de produto acabado (DP) indicando a avaliação feita para possíveis desvios ocorridos devidamente assinado pela pessoa responsável Qualified Person (QP) da empresa estrangeira.

A fim de se manter o monitoramento próximo do medicamento Menopur, para as futuras importações de novos lotes, a também empresa deve aditar previamente ao processo de registro do medicamento Menopur o relatório de farmacovigilância atualizado e aguardar a manifestação da Gerência de Farmacovigilância por meio de ofício.

Adicionalmente **VOTO** para que seja aprimorado o monitoramento do uso do medicamento na condição apresentada e a adoção de medidas de transparência.

Assim, como a estratégia da melhoria das medidas de acompanhamento do medicamento Menopur, a área responsável pela farmacovigilância da Anvisa, juntamente com a empresa deverá promover um painel técnico com especialistas no tema da reprodução humana, reprodução assistida e fertilidade para fins de ampliar o debate técnico e promover melhorias das ações de farmacovigilância.

Este é o meu voto que submeto à deliberação da Diretoria Colegiada.

Solicito inclusão em circuito deliberativo para decisão final à soberania da Diretoria Colegiada da ANVISA.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 15/02/2023, às 16:50, 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 **2254286** e o código CRC **5F0167A6**.