

VOTO Nº 199/2022/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.923743/2022-14

Expediente nº **4689682/22-4**

Analisa pedido excepcional para importação do medicamento Torgena (ceftazidima pentaidratada + avibactam sódico), divergente do regularizado junto à Anvisa, pela empresa Pfizer Brasil Ltda.

Área responsável: GGMED

Relatora: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Refiro-me ao pedido da Pfizer Brasil Ltda. referente à importação, em caráter excepcional, de **35.000 unidades do produto TORGENA (CEFTAZIDIMA PENTAIDRATADA + AVIBACTAM SÓDICO)**, fabricadas em condições divergentes da atualmente registrada no Brasil pelo processo nº 25351.681652/2015-77, a fim de atender a demanda do mercado brasileiro.

A empresa solicita autorização para importar 35.000 unidades do medicamento Torgena fabricado com os insumos farmacêuticos ativos (IFAs) produzidos em locais ainda não aprovados no Brasil, a fim de garantir o fornecimento contínuo deste para o Brasil de forma a não comprometer os cuidados dos pacientes que necessitam do medicamento no contexto da pandemia. **Informa ainda que este pós-registro está previsto para ser submetido à Anvisa no primeiro semestre de 2023** e que é a mesma configuração utilizada no terceiro pedido de excepcionalidade aprovado pela Agência em maio de 2022. Ou seja, trata-se, aqui, do quarto pedido de excepcionalidade.

Em síntese, a empresa justifica que muitos pacientes infectados pelo novo coronavírus necessitam de suporte em ambiente hospitalar, incluindo unidades de terapia intensiva, e mostram-se propensos a infecções por bactérias multirresistentes. O TORGENA é uma opção terapêutica para a diminuição da mortalidade desses pacientes.

De acordo com a requerente, o fornecedor dos Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) do TORGENA atualmente registrado no Brasil (GSK Ulverston) encerrou suas atividades em Jun-2020 e há quantidade limitada de IFA para ser utilizado e abastecer os mercados onde o produto é comercializado. Este fato, somado ao aumento de demanda por antibióticos que combatem infecções por bactérias multirresistentes no contexto da pandemia, coloca o abastecimento do TORGENA em risco globalmente.

Em 18 de março de 2021, a empresa submeteu a petição de assunto 11728 - RDC 73/2016 - NOVO - Substituição de novo DIFA sem CADIFA (Exp. nº 1050174/21-6) para substituição do fabricante do IFA CEFTAZIDIMA PENTAIDRATADA, de GSK Ulverston/UK para Antibióticos do Brasil Ltda. (ABL), SP/Brasil, e a petição de assunto 10939 - RDC

73/2016 - NOVO - Substituição de fabricante do IFA (Exp. nº 1050462/21- 1) para substituição do fabricante do IFA AVIBACTAM SÓDICO, de GSK Ulverston/UK para Corden Pharma Latina S.p.A.

Em **29 de abril de 2021**, a empresa submeteu o pedido para a importação excepcional de 35.400 unidades para garantir a projeção de demanda de 5.000un/mês até a chegada do primeiro lote após a aprovação das alterações pós-registro pela ANVISA, estimadas inicialmente para outubro de 2021. Assim, a primeira aprovação da importação excepcional ocorreu em maio de 2021, conforme VOTO nº 82/2021/SEI/DIRE2/ANVISA.

Em 10 de maio de 2021, a empresa recebeu a exigência nº 1733728/21-3, referente ao assunto *11728 - RDC 73/2016 - NOVO - Substituição de novo DIFA sem CADIFA*. O cumprimento da respectiva exigência ocorreu em 02 de setembro de 2021, através do Exp. nº 3465281/21-7.

Em 24 de junho de 2021, a empresa recebeu a exigência nº 2421510/21-4, referente ao assunto *10939 - RDC 73/2016 - NOVO - Substituição de fabricante do IFA*. O cumprimento da respectiva exigência ocorreu em 20 de outubro de 2021, através do Exp. nº 4146179/21-1.

Em 26 de agosto de 2021, a empresa se reuniu com ANVISA para discussão da primeira exigência e informou que a quantidade aprovada em caráter excepcional (35.400 unidades) garantiria uma cobertura até Dez-2021 e afirmou que precisaria da aprovação dos pós-registro para trazer mais produto ao mercado brasileiro. A empresa então foi orientada a protocolar os 2 cumprimentos de exigência seguidos do aditamento *11559 - Aditamento - petição relacionada à COVID-19*, a fim de buscar a aprovação condicional da petição pós-registro e garantir o suprimento do produto.

Em **08 de outubro de 2021**, a empresa submeteu o pedido para a importação excepcional de 72.000 unidades para garantir a projeção de demanda de 8.000 unidades/mês até a chegada do primeiro lote após a aprovação das alterações pós-registro pela ANVISA, estimadas para o 1º trimestre de 2022. A aprovação dessa segunda importação excepcional ocorreu em novembro de 2021 (VOTO nº 208/2021/SEI/DIRE2/ANVISA).

Em **16 de março de 2022**, a empresa submeteu novo pedido para a importação excepcional de 44.414 unidades para completude das 72.000 unidades requisitadas no segundo pedido de importação em caráter excepcional. Este pedido foi motivado pelo fato de que o IFA de Corden entrou em restrição de suprimento devido à alta demanda do produto globalmente, o que impossibilitou a fabricação e importação da quantidade remanescente daquela previamente aprovada (72.000 unidades). Desta forma, o terceiro pedido de importação excepcional foi referente ao medicamento fabricado com os IFAs da ABL e ACSD. Anteriormente, os dois pedidos foram referentes aos IFAs da ABL e Corden. A aprovação da terceira importação excepcional ocorreu em maio de 2022, com a aprovação pela Diretoria Colegiada do VOTO N° 113/2022/SEI/DIRE2/ANVISA.

Em 05 de abril de 2022, a empresa recebeu a Exigência nº 1524575/22-6, referente ao assunto "11302 — Aditamento — análise de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA)". O Cumprimento da respectiva exigência ocorreu em 07 de julho de 2022, por meio do Exp. N° 4392041/22-1.

Em 11 de julho de 2022, a empresa recebeu a Exigência nº 4383207/22-5, referente ao assunto "11728 - RDC 73/2016 - NOVO - Substituição de novo DIFA sem CADIFA". O prazo legal para o cumprimento da respectiva exigência será em 08 de novembro de 2022.

Em virtude das 2(duas) novas exigências acima descritas recebidas pela

empresa após a submissão do último pedido de importação excepcional, assim como o recebimento de outra exigência pelo detentor do DIFA — Antibióticos do Brasil Ltda. (ABL) - exigência recebida em 01 de agosto de 2022 e cumprida em 10 de agosto de 2022 - as aprovações das alterações pós-registro foram estimadas pela área técnica para ocorrer em dezembro de 2022.

A empresa planeja que caso as aprovações ocorram até o fim de dezembro de 2022, o produto estará disponível no mercado brasileiro a partir de agosto de 2023, a depender ainda da demanda global do produto na configuração aprovada e consequente disponibilidade de lotes para o Brasil, uma vez que se trata de medicamento importado, bem como demandará a atualização em materiais de embalagem.

Considerando esta nova estimativa de aprovação e o prazo computado geralmente para importação de novos lotes, a empresa entende que existe o risco de ruptura no suprimento do produto, uma vez que o último quantitativo aprovado excepcionalmente para importação (44.414 unidades) garante o abastecimento do mercado até maio-2023. Por esta razão, a empresa aprestou este 4º pedido de importação excepcional do medicamento fabricado com os IFAs da ABL e ACS D.

Este é o relatório.

2. **Análise**

A fim de subsidiar a análise deste pedido, foi solicitada a manifestação da Gerência Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados (GGPAF), Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED) e Coordenação de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos (COIME).

A Gerência-Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados orientou na NOTA TÉCNICA Nº 153/2022/SEI/PAFME/GCPAF/GGPAF/DIRE5/ANVISA que as importações de bens e produtos sujeitos ao controle sanitário são reguladas pela Resolução - RDC nº 81, de 2008, devendo ser precedida de registro de Licenciamento de Importação (LI) no Sistema Integrado de Comércio Exterior (Siscomex), conforme disposto na Seção I, Capítulo III da citada RDC. Também deve ser apresentada formalmente a petição para a fiscalização sanitária para importação no sistema Solicita fazendo uso do módulo LPCO do Portal Único de Comércio Exterior, conforme instruções dispostas na Cartilha do Peticionamento de Licença de Importação por meio de LPCO, disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/portos-aeroportos-e-fronteiras>. Acrescentou que caso haja autorização para importação excepcional, o importador deve anexá-la ao dossiê da LI no Portal Único, de modo que seja procedida à análise com vistas à liberação sanitária da importação. Além disso, o processo de importação deve ser instruído com os documentos constantes no Procedimento 5.3 da RDC nº 81, de 2018, no que couber.

A Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED) trouxe informações detalhadas e atualizadas do protocolo de mudanças pós-registro apresentadas pela empresa. Em 18/03/2021, a empresa protocolou as mudanças pós-registro (expedientes 1050462/21-1 e 1050174/21-6) para substituição da empresa GSK (Uiverston, United Kingdom) por Corden Latina Pharma S.p.A., como fabricante do IFA estéril avibactam sódico, e por Antibióticos Do Brasil Ltda (ABL), como fabricante responsável pela fabricação da mistura estéril de carbonato de ceftazidima.

As duas petições de pós-registro foram priorizadas pelo risco de desabastecimento, de acordo Art. 7º da RDC 204/2017, conforme expedientes 1163234/21-8

e 1163121/21-0 anuídos pela Gerência de Inspeção e Fiscalização de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos (GIMED).

Na presente data, a petição 1050174/21-6, referente à aprovação do fabricante ABL para o IFA ceftazidima, encontra-se "Aguardando análise do cumprimento de exigência". Em 17/08/2022, foi recebido pela GQMED o Fale Conosco 2022249759, por meio do qual a empresa informa que elaborou resposta para todos os itens da referida exigência, com exceção do item 3, que solicita a apresentação de comprovação de adequação da CADIFA nº 25351.063708/2021-55. A empresa informou não ser possível o cumprimento deste item no momento, visto que a empresa depende da aprovação da petição de CADIFA submetida pelo terceiro ABL (Antibióticos do Brasil – ABL). Dessa forma, a empresa foi orientada pela GQMED, em 19/08/2022, a cumprir a exigência, colocando em resposta ao item 3 o status do processo de CADIFA no momento do cumprimento. Portanto, a aprovação da CADIFA não seria, a princípio, um impeditivo para a aprovação do pós-registro, tendo em vista o contexto do desabastecimento enfrentado. A empresa cumpriu a exigência em 31/08/2022. A avaliação do cumprimento será realizada pela GQMED com prioridade, tendo em vista se tratar de petição priorizada nos termos da RDC 204/2017.

Na presente data, a petição 1050462/21-1, referente à aprovação do fabricante Corden para o IFA avibactam, encontra-se "Em análise".

Neste quarto pleito, assim como no terceiro, a Pfizer Brasil Ltda solicita excepcionalidade para importar o medicamento TORGENA com o fabricante do IFA AVIBACTAM SÓDICO da ACS Dobfar. No entanto, a solicitação de inclusão do fabricante ACS Dobfar para o mercado brasileiro ocorreria apenas no terceiro trimestre de 2022, conforme assinalado pela empresa. Pelos fatos narrados pela Pfizer, mesmo com a aprovação regular ou condicional dos pós-registros pendentes, a empresa não seria capaz de importar o medicamento TORGENA com o IFA AVIBACTAM SÓDICO dos sítios fabris regularizados junto à Agência. Assim, na NOTA TÉCNICA Nº 54/2022/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA, a GQMED considerou que este quarto pleito de excepcionalidade acarreta em um risco ainda maior para a comprovação da qualidade, segurança e eficácia do medicamento TORGENA, fabricado em condições diversas da atualmente registrada e dos pós-registros em avaliação, a GQMED/GGMED se manifesta CONTRÁRIA em uma perspectiva de benefício risco.

A mudança pós-registro relacionada à inclusão do local de fabricação do IFA avibactam sódico (ACS Dobfar) foi estimada pela empresa submeter à ANVISA no primeiro trimestre de 2023.

Sob o prisma do risco de desabastecimento, a Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos (GIMED) informou na NOTA TÉCNICA Nº 428/2022/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA ser PROVÁVEL que haja desabastecimento de mercado com ALTO RISCO DE IMPACTO PARA A SAÚDE PÚBLICA pela indisponibilidade do medicamento Torgena do laboratório Pfizer Brasil Ltda.

O Torgena é uma opção terapêutica importante e tem indicação aprovada para o tratamento das seguintes infecções, as quais também podem se manifestar em pacientes com Covid-19:

- Bebês (com 3 meses de idade ou mais), crianças, adolescentes e adultos para o tratamento das seguintes infecções:

- Infecção Intra-abdominal complicada (IIAc) (infecção grave dentro da barriga) (em combinação com metronidazol);
- Infecção de Trato Urinário Complicada, incluindo Pielonefrite (infecção que

atinge os rins) (ITUc).

- Adultos para o tratamento da seguinte infecção:

- Pneumonia adquirida no hospital (PAH), incluindo pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) (infecção no pulmão associada à ventilação artificial)

O quantitativo da sua comercialização foi demonstrado tanto pela empresa quanto a GIMED. Deste modo, apesar das considerações apontadas pela GQMED, é preciso ressaltar que a solicitação de excepcionalidade se ampara nas informações aportadas de provável risco de desabastecimento de mercado com alto risco de impacto para a saúde pública. Ademais, destaca-se que os sites fabris apresentam comprovação de Boas Práticas de Fabricação, a empresa declara que o produto atualmente aprovado no Brasil e o produto escopo dessa petição, o processo de fabricação atualmente registrado para Torgena®, bem como sua fórmula, permanecem inalterados, e de que os testes analíticos para produtos de degradação e teor oriundos do programa de estabilidade para o produto acabado em condições aceleradas e de longa duração atenderam às especificações.

No dia 22 de setembro esta relatoria solicitou à requerente informar quais autoridades que aprovaram o medicamento Torgena nas mesmas condições do pedido, incluindo a(s) carta(s) de aprovação. Em resposta, a empresa apresentou Memo - ACSD ABL global approval (2071738) o qual informou que o Ceftazidime e Avibactam fabricado com o IFA avibactam sódico (ACS Dobfar) foram aprovados na Europa, Reino Unido, Servia, Índia, Argentina e Egito. Foram anexadas as cartas de aprovação da EMA (15/04/21) MHRA (04/01/22), Anmat (01/02/21) e Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije/Agência da Sérvia (21/09/22). Destaca-se que a empresa informou que na EMA, Reino Unido, Sérvia, Índia e Argentina qualquer combinação de locais de fabricação podem ser usados, ou seja, o medicamento pode ser fabricado usando avibactam sódico de ACSD e mistura de carbonato de ceftazidima da ABL. No Egito e Argentina esta variação foi classificada como “Sem submissão obrigatória”.

Quanto à justificativa da mudança no cronograma estabelecido em seu terceiro pedido, para submissão do protocolo para a mudança pós-registro relacionada à inclusão do local de fabricação do IFA AVIBACTAM SÓDICO (ACS Dobfar) ocorrer no terceiro trimestre de 2022 e que no atual pedido, alterou para primeiro trimestre de 2023, a empresa Pfizer esclareceu que foi necessário apresentar outro planejamento devido à data estimada para a aprovação dos pós-registros que alteram o fabricante do IFA atual (GSK) para os fabricantes ABL (ceftazidima) e Corden (avibactam) ter sido postergada para Nov-Dez de 2022. Tal postergação ocorreu devido ao recebimento de 2 exigências relacionadas aos pós-registros do medicamento e também à exigência recebida pela ABL relacionada à solicitação de CADIFA, que está vinculada aos referidos processos pós-registro do medicamento.

A Pfizer entende ser necessário aguardar a aprovação dos fabricantes ABL/Corden para submeter a inclusão do fabricante ACS Dobfar para o IFA avibactam no registro do medicamento, uma vez que as provas a serem submetidas neste pós-registro estão sendo geradas com o produto manufaturado na configuração ABL/ACS, sendo que ambos os pós registros referenciam a mesma CADIFA (pendente aprovação) para o IFA ceftazidima. Deste modo, enquanto não obterem a aprovação dos expedientes pendentes, não será possível estabelecer a condição aprovada a ser descrita no pós-registro de inclusão de ACS Dobfar, para fins de comparação à condição proposta.

3. **Voto**

Por todo exposto e considerando a indicação do medicamento, sua importância

no contexto do COVID-19 e Monkeypox, o risco de desabastecimento apontado pela área técnica, as aprovações desta mesma condição em 5 (cinco) países, entre eles EMA e Reino Unido, VOTO PELA APROVAÇÃO do pedido de excepcionalidade protocolado pela empresa Pfizer Brasil Ltda. referente à excepcionalidade para importação de 35.000 unidades do produto TORGENA (CEFTAZIDIMA PENTAIDRATADA + AVIBACTAM SÓDICO), fabricadas em condições divergentes da atualmente registrada no Brasil a fim de atender a demanda do mercado brasileiro.

Adicionalmente, a empresa deverá realizar todos os testes de controle de qualidade no medicamento importado, estudos de estabilidade, acompanhando o comportamento do produto ao longo do seu prazo de validade, conforme regulamentação vigente.

Encaminho o presente voto à Diretoria Colegiada da Anvisa para decisão final, por meio do Circuito Deliberativo. Solicito a inclusão deste voto neste sistema.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 06/10/2022, às 14:42, 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.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2050049** e o código CRC **C47F7616**.