

VOTO Nº 333/2023/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.939765/2023-87

Expediente nº 1407651/23-4

A n a l i s a pedido de excepcionalidade protocolado pela Pfizer Brasil Ltda., referente à importação de 4.800 caixas do medicamento Zinfo® (ceftarolina fosamila) fabricadas em condições divergentes das atualmente registradas.

Área responsável: GGMED/DIRE2

Relatora: Diretora Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se de pedido de excepcionalidade protocolado pela Pfizer Brasil Ltda., referente à importação de 4.800 caixas do medicamento Zinfo® (ceftarolina fosamila) fabricadas em condições divergentes das atualmente registradas.

A empresa requereu pedido de excepcionalidade para importação de 4.800 caixas do medicamento Zinfo (ceftarolina fosamila) fabricadas em condições divergentes das atualmente registradas, alegando que "os achados clínicos e epidemiológicos de ceftarolina fosamila (Zinfo®) enfatizam a importância de antibióticos de amplo espectro, seguros e eficazes para o tratamento de PAC bacteriana na era da multirresistência e da baixa adesão vacinal".

Em sua solicitação, a empresa argumentou que o medicamento se encontra em descontinuação temporária de importação com previsão de desabastecimento no mercado brasileiro, em razão da avaliação em andamento de mudança pós-registro de inclusão maior de equipamento, para o misturador agitador alternativo.

Informou ainda que em maio de 2020 foi protocolado pedido de importação excepcional para o medicamento Zinfo® (ceftarolina fosamila), tendo sido apresentado o racional e a análise de risco da diferença na produção entre ambos os países; bem como, foi apresentado o compromisso para a atualização do registro no Brasil, incluindo o novo equipamento e igualando a situação atualmente aprovada com a proposta dos lotes excepcionais. O pleito foi aprovado pela Anvisa, conforme VOTO Nº 65/2020/SEI/DIRE2/ANVISA.

Assim, a empresa esclareceu que foi protocolado o expediente nº 1642500/21-6, 11050 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão maior de equipamento, em 29/04/2021, para o misturador agitador alternativo. Foram exaradas duas notificações de exigência para o expediente nº 1642500/21-6, sendo que, em uma delas houve a solicitação do protocolo o aditamento de estudo de qualificação de impurezas (expediente nº 2379038/22-5, 11304 - MEDICAMENTO NOVO - Estudo de qualificação de impurezas e produtos de degradação), para o qual também foi exarada outra notificação de exigência.

Em fevereiro/2023, a empresa informou que foi protocolado o segundo pedido de importação excepcional para o medicamento em tela, para a importação de 3.000 unidades do medicamento fabricado pela planta ACS Dobfar SpA - Teramo, fabricadas com o novo equipamento, uma vez que o pós-registro ainda não havia sido aprovado pela Agência. O pleito foi aprovado pela Anvisa, conforme VOTO Nº 84/2023/SEI/DIRE2/ANVISA.

Para o aditamento de estudo de qualificação de impurezas (expediente nº 2379038/22-5), foi exarada nova notificação de exigência, e a empresa esclareceu que foi protocolado o cumprimento e entrou em contato com a Anvisa, via SAT, para estimativa quanto à conclusão da análise desse aditamento. Como resposta, a empresa foi informada que os dados apresentados não foram suficientes para conclusão da Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia (Gesef), tendo sido endereçada consulta à European Medicines Agency (EMA), para a qual ainda se aguardava retorno.

A empresa compreendeu que, tendo em vista que o expediente nº 2379038/22-5 se refere apenas à qualificação de impurezas, para os outros itens apresentados na petição pós-registro não há dúvidas a serem sanadas. Portanto, a empresa arguiu que o ponto ainda em análise não se relaciona diretamente à inclusão de equipamento alternativo, mas sim à uma avaliação retrospectiva de limites de especificação já aprovados por esta agência, sob a luz da regulamentação vigente, RDC nº 53/2015.

Portanto, para subsidiar o pleito, a Pfizer destacou que:

- a Lei nº 6.360/1976 estabelece o prazo de 180 dias para aprovação do pós-registro não prioritário, prorrogável por mais um terço (60 dias);
- a estimativa para aprovação da petição pós-registro protocolada era junho/2022 (400 dias);
- não há previsão para conclusão pela Gesef;
- não há disponibilidade de lotes fabricados na condição atualmente aprovada no Brasil;
- o quantitativo proveniente da importação em caráter excepcional aprovada em abril/2023 abastecerá o mercado apenas até dezembro/2023;

- já foram aprovadas pela Anvisa duas solicitações de importação em caráter excepcional de Zinfo®®, contendo as mesmas características, em maio/2020 e abril/2023;

A empresa justificou o quantitativo de 4.800 caixas do medicamento Zinfo®® (ceftarolina fosamila), para garantir a projeção mensal de demanda até agosto de 2024, considerado o estoque atual (proveniente da importação excepcional aprovada em abril/2023, de 880 caixa) e o prazo para abastecimento do mercado (dezembro/2023); a média mensal de vendas (600 caixas); a estimativa de aprovação do pós-registro (fevereiro/2024); e a disponibilidade do produto para o mercado após a aprovação pela Agência (agosto/2024).

Em relação à fabricação em condições divergentes das atualmente registradas, a empresa informou que o estabelecimento fabricante registrado na Anvisa é a empresa ACS Dobfar SpA – Teramo, Itália, responsável pela fabricação do medicamento para diversos mercados, incluindo o Brasil, sendo todas as condições de fabricação idênticas, com exceção da etapa de mistura, conforme figura abaixo:

Processo Aprovado	Processo utilizado no Lote Proposto
Equipamento: Misturador Classe: Misturador por difusão Subclasse: Misturadores Cilíndricos	Equipamento: Misturador Classe: Misturador por Convecção Subclasse: Misturadores Helicoidais
Etapa Mistura A ceftarolina fosamila estéril e a arginina estéril são acrescentadas em um misturador de baixa energia. Os componentes misturados por pelo menos 60 minutos e não mais que 180 minutos para obter uma mistura (granel) homogênea. Essa mistura é embalada e rotulada em SterBags® em quantidades de 5 kg	Etapa Mistura A ceftarolina fosamila estéril é fabricada, seca, moída e tamisada e então transferida para o Misturador por Convecção em linha (misturador helicoidal). A arginina estéril é acrescentada e os dois componentes são então misturados por pelo menos 60 minutos e não mais que 180 minutos para obter uma mistura (granel) homogênea. Essa mistura é embalada em SterBags®.

Por fim, a empresa, ao conduzir a análise de risco, concluiu que não há etapas críticas no processo de fabricação; não há alterações no processo de fabricação da substância ativa estéril ou do excipiente L-arginina estéril; a homogeneidade do processo de mistura foi confirmada como parte do estudo de validação de processo prospectivo; não se espera que a estabilidade do medicamento seja afetada pelo uso do misturador em linha. Desta forma, a empresa compreendeu que não há impacto na eficácia e segurança do medicamento, a partir do uso do misturador por convecção.

Este é o relatório.

2. **Análise** **Da manifestação das áreas técnicas**

A análise desta Segunda-Diretoria ponderou todas as argumentações apresentadas pela empresa Pfizer e a manifestação técnica da Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED/GGMED), por meio do Nota Técnica 56 (2718008) e Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GIMED/GGIFS), por meio da Nota Técnica 441 (2702705).

No que se refere às competências da **GQMED**, foi informado que o medicamento Zinfo® , pó para solução para infusão, composto pelo princípio ativo ceftarolina fosamila 600mg e pelo excipiente arginina, está regularmente registrado nesta Agência pela Pfizer Brasil Ltda, favorecido Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda, sob número de registro 1211004320011.

O processo produtivo, conforme petição primária do registro, é dividido em duas fases: (1) mistura do pó estéril de ceftarolina fosamila com o pó estéril de arginina, para produzir uma mistura (granel) do medicamento; e (2) envase da mistura de ceftarolina fosamila (granel) em frascos para produzir o pó para solução injetável de ceftarolina fosamila. Compreende-se, portanto, que não é um processo produtivo complexo e a mudança do tipo de misturador se baseia na manutenção das características de homogeneidade da mistura.

Conforme informado pela empresa, o expediente nº 1642500/21-6, 11050 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão maior de equipamento, foi protocolado em 29/04/2021, tendo sido concluída a análise da qualidade pela GQMED em dezembro/2022, com alteração do status O status da petição para "Aguardando análise de eficácia e segurança", ficando pendente a avaliação da qualificação de impurezas pela Gesef, para elaboração de parecer conclusivo, com a manifestação das áreas envolvidas na análise, para que o pedido possa ser encaminhado para publicação.

Ressalta-se que o aditamento de estudo de qualificação de impurezas foi requisitado pela Anvisa, considerando que os limites pleiteados pela empresa para as impurezas open ring (U1) (0,6%); ceftaroline (U3) (5%); open ring metabolite (U6) (0,6%); acetyl (U9) (0,6%); MPTT(0,8%); ultrapassam o limite de qualificação estabelecido pela RDC nº 53/2015 para este medicamento (0,17%), sendo necessária a qualificação de tais impurezas.

É importante destacar que, conquanto a análise da Agência não tenha sido célere quanto o almejado, a RDC nº 53/2015 foi publicada em dezembro de 2015, com previsão de escalonamento para medicamentos já registrados, sendo o prazo para adequação de produtos registrados como o Zinfo® até 31/12/2020; bem como está disponível na página da Anvisa, o Perguntas & Respostas: Fluxo de análise de qualificação de impurezas e produtos de degradação de medicamentos classificados como sintéticos e semissintéticos, desde 2019, contendo as orientações para o protocolo de aditamentos nos casos em que é necessária a avaliação da qualificação de impurezas pela Gesef.

No primeiro pedido de excepcionalidade, foram considerados pela GQMED o contexto de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN), em decorrência da Covid-19 no Brasil; os controles de processo propostos; os dados analíticos apresentados; o compromisso da empresa em realizar o devido protocolo da mudança; o registro do medicamento no mercado americano; e o baixo impacto da mudança no perfil de estabilidade do medicamento favoreciam a concessão da excepcionalidade em uma perspectiva de benefício-risco.

No segundo pedido de excepcionalidade, foram considerados pela GQMED a semelhança das condições do lote proposto, objeto de aprovação de excepcionalidade concedida pelo VOTO Nº 65/2020/SEI/DIRE2/ANVISA, das condições em avaliação pela Anvisa, por meio do expediente nº 1642500/21-6, restando apenas a adequação do produto à RDC nº 53/2015; o não incremento de risco aos pacientes pela nova solicitação de importação excepcional, partindo-se da premissa de que o produto a ser importado esteja em conformidade com a condição declarada à Agência, incluindo as características aprovadas e o pós-registro em andamento.

Portanto, tendo em vista que não é um processo produtivo complexo; que já foram aprovados pedidos de excepcionalidade para o mesmo produto com lote fabricado nas mesmas condições; a GQMED concluiu que não há incremento de risco aos pacientes pela nova solicitação de importação excepcional, partindo-se novamente da premissa de que o produto a ser importado esteja em conformidade com a condição declarada à Agência, incluindo as características aprovadas e o pós-registro em andamento.

A **GIMED** em sua manifestação considera ser PROVÁVEL que haja desabastecimento de mercado com ALTO RISCO DE IMPACTO PARA A SAÚDE PÚBLICA pela indisponibilidade do medicamento Zinforo® (ceftarolina fosamila) do laboratório Pfizer Brasil Ltda.

Das considerações da Segunda Diretoria

Assim, na análise deste pedido é importante fazer alguns destaques:

⇒ o medicamento ZINFORO foi registrado pela Anvisa por atender aos padrões de qualidade, eficácia e segurança;

⇒ no segundo pedido excepcional foi apresentado estudo de estabilidade de longa duração em um lote do produto acabado fabricado com o Misturador por Convecção em linha;

⇒ a condição proposta já se encontra em avaliação pela Agência por meio do expediente *Inclusão Maior de Equipamento*;

⇒ a empresa Pfizer confirmou a aprovação da mudança do equipamento no processo de produção do

medicamento ZINFORO por algumas autoridades reguladoras conforme tabela abaixo (dados extraídos do processo 25351.904974/2023-18 - VOTO N° 84/2023/SEI/DIRE2/ANVISA):

<i>Table 1. A list of markets with regulatory approval for the CMC variation associated within the introduction of the agitated blender in the manufacture of Zinforo (Ceftaroline fosamil) Powder for Concentrate for Solution for Infusion, 600 mg</i>		
Market	Regulatory Status	Date
Albania	Approved	12.Jul.2021
Argentina	Approved	29.Oct.2020
Aruba	Approved	23.Feb.2021
Australia	Approved	01.Oct.2020
Bahrain	Approved	06.Dec.2021
Bangladesh	Approved	05.Jan.2022

Table 1. A list of markets with regulatory approval for the CMC variation associated within the introduction of the agitated blender in the manufacture of Ziforo (Ceftaroline fosamil) Powder for Concentrate for Solution for Infusion, 600 mg

Market	Regulatory Status	Date
Belarus	Approved	06.Dec.2021
Chile	Approved	06.Oct.2021
Colombia	Approved	29.Oct.2020
Costa Rica	Approved	29.Oct.2020
Dominican Republic	Approved	05.Aug.2021
Egypt	Approved	08.Feb.2021
El Salvador	Approved	29.Oct.2020
EU Centralised Procedure	Approved	12.Nov.2020
Ghana	Approved	27.Sep.2021
Guatemala	Approved	29.Oct.2020
India	Approved	15.Feb.2021
Israel	Approved	12.Aug.2021
Jordan	Approved	18.Sep.2022
Kazakhstan	Approved	01.Jun.2021
Kosovo	Approved	25.Oct.2021
Kuwait	Approved	08.Sep.2022
Lebanon	Approved	01.Apr.2021
Macedonia	Approved	21.Jul.2021
Mexico	Approved	27.May.2021
Montenegro	Approved	30.Jul.2021
Morocco	Approved	19.Oct.2022
New Zealand	Approved	28.Oct.2020
Nicaragua	Approved	29.Oct.2020
Oman	Approved	16.Oct.2020
Pakistan	Approved	14.Mar.2022
Panama	Approved	29.Oct.2020
Qatar	Approved	17.Feb.2022
Russian Federation	Approved	02.Mar.2021

⇒ a empresa é responsável pelo recolhimento do mercado, caso surjam queixas técnicas sobre o medicamento;

⇒ a manifestação da GIMED de que é provável que haja desabastecimento de mercado com alto risco de impacto para a saúde pública pela indisponibilidade do medicamento ZIFORO.

Voto

De todo o exposto, considerando que o atendimento à nova solicitação de importação excepcional não implicaria em incremento de risco aos pacientes, desde que o produto a ser importado esteja em conformidade com a condição declarada à Agência, incluindo as características aprovadas e o pós-registro em aberto, bem como sua importância clínica, manifesto-me de forma **FAVORÁVEL** à solicitação de pedido de excepcionalidade para importação de 4.800 caixas do medicamento Zinforo® (ceftarolina fosamila) fabricadas em condições divergentes das atualmente registradas.

É este o voto que encaminho para decisão final da Diretoria Colegiada da Anvisa, por meio de **Circuito Deliberativo**.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 20/12/2023, às 16:15, 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 **2720582** e o código CRC **7F7A8BF6**.

Referência: Processo nº 25351.939765/2023-87

SEI nº 2720582