

VOTO Nº 84/2023/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.904974/2023-18

Expediente nº 0267108/23-1

Analisa do pedido de excepcionalidade para importação do medicamento ZINFORO (ceftarolina fosamila) em condições divergentes das atualmente registradas na Anvisa.

Área responsável: GGMED

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Refiro-me ao **pedido de excepcionalidade da empresa Pfizer Brasil Ltda** para autorização de importação de aproximadamente 3.000 unidades do medicamento ZINFORO (ceftarolina fosamila), fabricadas em **condições divergentes das atualmente registradas**, a fim de atender a demanda do mercado brasileiro.

A empresa informa que ZINFORO (ceftarolina fosamila) é atualmente indicado para o tratamento de pacientes adultos e crianças com idade superior a 2 meses, com (i) infecções de pele e partes moles complicadas (IPPMc) causadas por isolados sensíveis de *Staphylococcus aureus* (incluindo cepas resistentes à meticilina), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus* (inclui *S. anginosus*, *S. intermedius*, e *S. constellatus*), *Streptococcus dysgalactiae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* e *Morganella morganii*, e pneumonia adquirida na comunidade (PAC) causadas por isolados sensíveis de *Streptococcus pneumoniae* (incluindo casos com bacteriemia concomitante), *Staphylococcus aureus* (apenas cepas sensíveis à meticilina), *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* e *Klebsiella pneumoniae*.

No momento, o ZINFORO (ceftarolina fosamila) encontra-se em **descontinuação temporária de importação** com previsão de desabastecimento no mercado brasileiro, submetida à ANVISA em 10/02/2023 sob expediente nº 0142021/23-7. A previsão de desabastecimento se deve à avaliação, em curso, do **pós registro de inclusão maior de equipamento, para o misturador agitador alternativo para a fabricação do Zinforo** (ceftarolina fosamila).

Em **12/05/2020** a empresa protocolou o pedido de importação excepcional para o medicamento ZINFORO (ceftarolina fosamila), nº de conhecimento: 202005120051PR, nº SEI: 1014632, para a importação de 5.000 unidades do medicamento fabricado pela planta ACS Dobfar SpA e inicialmente destinadas ao mercado americano, com pequena alteração de produção, para suplantando o aumento da utilização do mesmo no contexto da pandemia de Covid-19. O pleito foi aprovado pela Anvisa por meio do Ofício nº 17/2020/SEI/DIRE2/ANVISA e VOTO Nº 65/2020/SEI/DIRE2/ANVISA. Nesta petição foi apresentado o racional e análise de risco da diferença na produção entre ambos os países e foi apresentado o compromisso com esta agência para a atualização do registro no Brasil incluindo o novo equipamento e igualando a situação atualmente aprovada com a proposta dos lotes excepcionais.

Tal qual informado, a empresa apresentou em 29/04/2021 o pós registro de inclusão maior de equipamento, para o misturador agitador alternativo para a fabricação do ZINFORO (ceftarolina fosamila), expediente: 1642500216. Em 20/12/2021 a empresa recebeu a Exigência nº 7685111/21-7, que teve sua resposta protocolada em 13/04/2022, expediente: 2398988228. Em 13/04/2022, em atenção a exigência supracitada, a empresa protocolou o Aditamento de estudo de qualificação de impurezas e produtos de degradação de impurezas, expediente: 2379038225. Em 07/06/2022 a empresa recebeu a exigência nº 4249267/22-0, que teve sua resposta protocolada em 07/07/2022, expediente: 4392435229. Em 13/01/2023 a empresa recebeu nova exigência nº 0036804/23-1, que traz em seu conteúdo itens relacionados apenas ao aditamento de qualificação de impurezas realizado a pedido na primeira exigência recebida. Esta exigência está em andamento interno com previsão de envio de resposta em 03/2023 e estimativa de aprovação em julho 2023.

Uma vez que a última exigência se refere às qualificações de impurezas, a empresa entende que para os outros itens apresentados a avaliação ocorreu de acordo e encontram-se sanadas as dúvidas. Assim, o item em aberto não se relaciona diretamente à inclusão do equipamento alternativo, mas sim a uma avaliação retrospectiva de limites de especificação já aprovados por esta agência, mas não analisados sob a luz da regulamentação vigente RDC 53/2015.

Baseando-se na Lei 6360, Título III, Art. 17-A, § 2º, item II, que apresenta o prazo de 180 dias para aprovação do pós registro não prioritário, prorrogável por mais um terço (60 dias); e considerando ainda a possibilidade de recebimento de exigências, a empresa estimava a aprovação do mesmo em 400 dias (média), por volta de junho de 2022.

Uma vez que esta estimativa não se materializou e por ser um medicamento importado e portanto desprender de tempo de importação, liberação alfandegária, análise de qualidade local, e posterior liberação ao mercado e ainda devido ao fato do pós registro com análise em curso, o quantitativo requerido pelo mercado nacional e considerando que no momento não há disponibilidade de lotes ao Brasil fabricados na condição aprovada, a empresa requisita nova importação excepcional com os mesmos pré requisitos de alteração do anteriormente autorizado e importado.

Atualmente a planta fabril ACS Dobfar SpA – Itália é responsável pela fabricação do ZINFORO para diversos mercados, incluindo o Brasil. O processo utilizado pela planta para fabricar o ZINFORO, entretanto, pode variar dependendo das informações que constam nos respectivos registros de produto aprovados pelos órgãos reguladores

Frente a previsão de desabastecimento do ZINFORO no Brasil e dada a criticidade do produto para a saúde pública no atual momento de pandemia, a empresa verificou a disponibilidade e possibilidade de realocar para o Brasil aproximadamente 3.000 unidades do medicamento fabricado pela planta ACS Dobfar SpA, com equipamento proposto no pós registro em aberto para o produto (expediente: 1642500216) ("Lote Proposto").

A tabela abaixo resume as características diferentes das atualmente registradas para o ZINFORO perante a ANVISA em relação ao tipo de equipamento utilizado na etapa de mistura:

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®.

A empresa ressalta que:

- Tanto o equipamento misturador utilizado no processo de fabricação do medicamento aprovado pela ANVISA como o do Lote Proposto utilizam o mesmo tempo e velocidade de mistura;
- O material de constituição do Misturador por Convecção em linha utilizado no processo de fabricação do Lote Proposto, é o AIS13161 e o material de constituição do misturador por difusão, que consta no registro aprovado pela ANVISA, é o AIS1316.
- Todas as outras condições de fabricação do ZINFORO destinado ao mercado brasileiro e do Lote Proposto são idênticas;
- Todos os sites envolvidos na fabricação do Lote Proposto são os mesmos já certificados quanto às Boas Práticas de Fabricação para ZINFORO no Brasil;
- A produção do granel da mistura de ceftarolina fosamila, utilizando o Misturador por Convecção em linha, foi submetida com sucesso à Validação de Processo Prospectiva, que inclui validação de homogeneidade;
- O produto será embalado e acompanhado pela Bula, conforme modelos de bula e embalagem atualmente aprovados para o ZINFORO;
- Foi realizado estudo de estabilidade de longa duração em um lote do produto acabado fabricado com o Misturador por Convecção em linha;
- A Pfizer Brasil submeteu a alteração pós-registro para inclusão desse novo equipamento;
- Conforme Análise de Risco realizada, o Teor e Uniformidade de Conteúdo são garantidos pelos testes de liberação do produto acabado, portanto, não há etapas críticas durante a fabricação do medicamento formulado com ceftarolina fosamila.
- Não há alterações no processo de fabricação da substância ativa estéril ou do excipiente L-arginina estéril, e 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 acabado seja afetada pelo uso do misturador em linha.

Com base no exposto, a empresa entende que (i) as diferenças identificadas no processo de fabricação do ZINFORO aprovado no Brasil e o Lote Proposto não impactam a qualidade, eficácia e segurança do produto, e (ii) o fornecimento do Lote Proposto no mercado brasileiro evitaria o desabastecimento do ZINFORO no Brasil, um medicamento de suma importância para a saúde pública no atual momento.

Por essa razão, a empresa requer autorização excepcional para importação e fornecimento do lote proposto para o Brasil. A empresa informa que realizará todos os testes de controles de qualidade no produto importado, além de acompanhar, através de estudos de

estabilidade o comportamento do produto ao longo do seu prazo de validade, conforme regulamentação vigente. Destacou-se ainda que o número do lote proposto não está disponível no momento, pois o processo de embalagem do produto será realizado após recebimento do parecer com relação a este pedido.

Este é o relatório.

2. **Análise**

A fim de contribuir com a análise deste pedido, foi solicitada a manifestação da Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED), da Gerência de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados (GGPAF), da Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos (GIMED/GGFIS) e da Gerência de Avaliação de Eficácia e Segurança (GESEF/GGMED).

Primeiramente, a GIMED confirmou, por meio da Nota Técnica 59 (2264303), que é PROVÁVEL que haja desabastecimento de mercado com ALTO RISCO DE IMPACTO PARA A SAÚDE PÚBLICA pela indisponibilidade do medicamento Zinforo® (ceftarolina fosamila) do laboratório Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

A GGPAF, por meio do Despacho 170 (2262959), destacou que caso a autorização excepcional seja concedida, esta deve ser anexada ao dossiê de importação, para justificar a situação “de não conformidade com a legislação” que será identificada no momento da anuência de importação.

A NOTA TÉCNICA Nº 5/2023/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA, emitida pela GQMED, informa que o medicamento ZINFORO está regularmente registrado nesta Agência pela Pfizer Brasil Ltda, favorecido WYETH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA, sob número de registro 1211004320011. Trata-se de pó para solução para infusão, composto pelo princípio ativo ceftarolina fosamila 600mg e pelo excipiente arginina. O processo produtivo, conforme petição primária do registro, é dividido em duas fases:

- I - Mistura do pó estéril de ceftarolina fosamila com o pó estéril de arginina, para produzir uma mistura (granel) do medicamento; e
- II - Envase da mistura de ceftarolina fosamila (granel) em frascos para produzir o pó para solução injetável de ceftarolina fosamila.

Trata-se, portanto, de um processo produtivo simples e a mudança do tipo de misturador se baseia na manutenção das características de homogeneidade da mistura.

A mudança *Inclusão Maior de Equipamento* foi protocolada em 29/04/2021, sob expediente 1642500/21-6, estando a manifestação final da alteração condicionada à aprovação pela Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia (GESEF) dos limites pleiteados para as impurezas open ring (U1), ceftaroline (U3), open ring metabolite (U6), acetyl (U9) e MPTT. Essa requisição está alinhada com o disposto pela Resolução RDC nº 53/2015, na qual se prevê que a mudança em processo de produção seja considerada como marco regulatório para adequação do medicamento quanto ao controle de produtos de degradação.

Em pedido de excepcionalidade similar para importação de 5.000 unidades do produto ZINFORO, a GQMED considerou que no contexto de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN), causado pela crise sanitária 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.

As condições do lote proposto corrente, além de se assemelharem àquelas objeto de aprovação excepcional anterior, já se encontram em avaliação pela Agência por meio do expediente *Inclusão Maior de Equipamento*, restando apenas a adequação do

produto ZINFORO à RDC 53/2015. Portanto, a GQMED entendeu que o atendimento à nova solicitação de importação excepcional não implicaria em incremento de risco aos pacientes.

A GESEF, por meio do DESPACHO N° 17/2023/SEI/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA, informou que a referida análise é objeto do expediente 2379038/22-5, que se encontra **em exigência desde 13/01/2023 (exigência nº 0036804/23-1). O prazo para cumprimento é 13/05/2023.** Desta forma, a conclusão da análise pela GESEF é dependente da apresentação do cumprimento de exigência por parte da detentora do registro do produto.

No dia 24/03/2023, esta relatoria solicitou à empresa informações sobre quais autoridades analisaram a condição proposta, e se tiveram a avaliação do estudo de qualificação de impurezas e produtos de degradação. Em resposta, no dia 03/04/2023, a empresa Pfizer confirmou a aprovação da mudança do equipamento no processo de produção do medicamento ZINFORO por algumas autoridades reguladoras conforme tabela abaixo.

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 Zinfozo (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

<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 Zinfo (Ceftaroline fosamil) Powder for Concentrate for Solution for Infusion, 600 mg</i>		
Market	Regulatory Status	Date
Saudi Arabia	Approved	28.Jul.2021
Singapore	Approved	29.Sep.2022
South Africa	Approved	26.Jul.2021
Switzerland	Approved	20.Jan.2021
Taiwan, Province of China	Approved	06.May.2021
Thailand	Approved	06.Jun.2022
United Arab Emirates	Approved	24.Sep.2021
Uruguay	Approved	29.Oct.2020

Também, esclareceu que essas autoridades não forneceram à Pfizer um parecer de avaliação relacionado ao estudo de qualificação de impurezas e produtos de degradação de impurezas como parte da avaliação e aprovação da variação para o misturador agitador alternativo. Por fim, enfatizou que o equipamento alternativo não impactou no perfil de impurezas do produtos.

Essa é a análise do pleito em questão, passo ao voto.

3. **Voto**

Em síntese, considerando:

- a) que o medicamento ZINFORO foi registrado pela Anvisa por atender aos padrões de qualidade, eficácia e segurança;
- b) que foi realizado estudo de estabilidade de longa duração em um lote do produto acabado fabricado com o Misturador por Convecção em linha;
- c) em pedido de excepcionalidade similar para importação de 5.000 unidades do produto ZINFORO, em 2020, a QMED considerou que no contexto de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN), causado pela crise sanitária 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;
- d) a condição do lote proposto corrente, já se encontram em avaliação pela Agência por meio do expediente *Inclusão Maior de Equipamento*, no momento em exigência;
- e) 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;
- f) que a empresa é responsável pelo recolhimento do mercado, caso surjam queixas técnicas sobre o medicamento;
- g) a aprovação nesta condição ter sido aprovada por mais 40 autoridades reguladoras desde maio/2021, manifesto-me FAVORÁVEL para que a empresa possa importar e fornecer aproximadamente 3.000 caixas do medicamento Zinfo® (ceftarolina fosamila), fabricadas em condições divergentes das atualmente registradas, relacionadas ao pós-registro de

inclusão maior de equipamento, para o misturador agitador alternativo, a fim de atender a demanda do mercado brasileiro.

Solicito inclusão deste voto em Circuito Deliberativo para Decisão final à soberania da Diretoria Colegiada da Anvisa.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 04/04/2023, às 15:56, 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 **2297871** e o código CRC **161E402A**.

Referência: Processo nº 25351.904974/2023-18

SEI nº 2297871