

## VOTO Nº 264/2022/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.930285/2022-70

Expediente nº 4897567/22-0

Analisa pedido excepcional para importação de Vyndaqel (tafamidis meglumina) fabricado com insumo farmacêutico ativo (IFA) da empresa Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Ringaskiddy — Irlanda, condição divergente da atualmente registrada.

Área responsável: GGMED

Relatora: Meiruze Sousa Freitas

### 1. **Relatório**

Refiro-me à solicitação, em caráter excepcional, da empresa Pfizer Brasil Ltda., para autorização formal de importação de Vyndaqel (tafamidis meglumina) nas apresentações contendo 30 cápsulas moles e 120 cápsulas moles destinadas à venda ao mercado privado, e com 30 cápsulas moles destinada ao Ministério da Saúde, **fabricado com insumo farmacêutico ativo (IFA) da empresa Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Ringaskiddy — Irlanda**, condição divergente da atualmente registrada, a fim de atender a demanda do mercado brasileiro.

Vyndaqel é dito como um produto extremamente importante para o paciente com polineuropatia amiloidótica familiar, pois não há outra alternativa terapêutica disponibilizada pelo SUS, e no caso de pacientes com amiloidose cardíaca por transtirretina nas formas selvagem e hereditária, é a única terapia medicamentosa modificadora da doença aprovada pela ANVISA.

A empresa relata que o produto Vyndaqel atualmente registrado no Brasil possui como insumo farmacêutico ativo (IFA) aprovado apenas o tafamidis meglumina proveniente do fabricante Delmar Chemicals, Quebec - Canadá.

Vyndaqel é um produto em comercialização em diversos mercados, incluindo países da Ásia, Europa e Américas. Para todos os mercados, o IFA é proveniente de **Pfizer Ireland Pharmaceuticals**, exceto no Brasil onde o único **local de fabricação registrado do IFA é a empresa Delmar Chemicals, Quebec - Canadá. Para o Brasil, a inclusão de local de fabricação do IFA além de Delmar para Pfizer Ringaskiddy já foi protocolada na Anvisa em 14/07/2022, sob expediente 4425528/22-4.**

Ainda informa que, nos últimos anos, a demanda por Vyndaqel aumentou consideravelmente no âmbito público e privado. Exemplo disso é o contrato N° 176/2022, firmado com o Ministério da Saúde (encaminhado pela empresa), que prevê o fornecimento de 4.121 unidades do produto. Considerando que, atualmente, a empresa relata que está enfrentando situação de suprimento irregular na fabricação do IFA tafamidis meglumina na planta registrada Delmar, com conseqüente limitação do IFA tafamidis meglumina para produção do Vyndaqel, não há garantia de suprimento para atender a demanda do mercado.

Com base no risco identificado pela Pfizer, a empresa submeteu a esta Agência notificações de descontinuação temporária de fabricação (em 14/01/2022 e 14/07/2022, sob expedientes 0177654/22- 1 e 4427960/22-4, respectivamente).

Considerando o exposto acima, a Pfizer avalia alternativas para viabilizar a produção de quantidade suficiente de Vyndaqel, de forma a viabilizar o acesso ao produto, e não impactar a qualidade, segurança e eficácia do produto, já revistos pela Anvisa. Dentre elas, está o peticionamento em 02/06/2022, da solicitação de CADIFA associada, sob expediente 4248556/22-8 e a solicitação de inclusão de Ringaskiddy novo fabricante de IFA em 14/07/2022, sob expediente 4425528/22-4.

A empresa ressalta que o IFA de Ringaskiddy é equivalente ao de Delmare não compromete a segurança e eficácia do produto conforme evidenciado na análise de risco encaminhada. Além disso, a Pfizer Ringaskiddy, fabricante do IFA tafamidis meglumina, possui CBPF conforme publicado em DOU de 01/08/2022, através da RE 2.469/2022.

Descreve ainda que as petições para inclusão de Pfizer Ringaskiddy ainda não foram aprovadas. Portanto, continuamente estão ocorrendo descontinuações temporárias do medicamento.

Tendo em vista o relatado acima, a empresa solicita a autorização de importação excepcional do produto Vyndaqel fabricado com IFA proveniente de Ringaskiddy concomitante ao produto que a empresa possui registrado com IFA de Delmar, com intuito de apoiar uma eventual sobre-demanda no mercado (estimada em um aumento de 54% em comparação ao período anterior).

Conforme informado pela empresa, em uma avaliação comparativa entre o produto registrado no Brasil e o produto objeto da excepcionalidade, as únicas diferenças estão relacionadas com o local de fabricação da Substância ativa e seu processo de fabricação.

Assim, considerando:

1. O risco de desabastecimento do mercado brasileiro com base na análise de tendência;
2. A importância médica na utilização do produto Vyndaqel® (na dose diária de 20 mg) por ser a única alternativa terapêutica medicamentosa modificadora de doença, disponibilizada pelo SUS, descrita no protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar (PCDT);
3. A importância médica na utilização do produto Vyndaqel® (na dose diária de 80 mg) por ser a única alternativa terapêutica medicamentosa modificadora de doença aprovada no país pela Anvisa para o tratamento da amiloidose associada à transtirretina em pacientes adultos com cardiomiopatia de tipo selvagem ou hereditária para reduzir todas as causas de mortalidade e hospitalização relacionada com doenças cardiovasculares;
4. A análise técnica comparativa do fabricante do IFA aprovado (Delmar) e IFA proposto (Ringaskiddy) demonstrando que não há impacto na qualidade, eficácia e segurança do produto;

a empresa entende que o benefício na disponibilização do produto no mercado brasileiro, a fim de evitar o seu desabastecimento, considerando sua importância para a saúde pública superam os eventuais riscos.

Adicionalmente, a empresa relatou que se compromete a realizar todos os testes de controle de qualidade no medicamento importado, além de acompanhar, através de estudos de estabilidade, o comportamento do produto ao longo do seu prazo de validade, conforme regulamentação vigente.

Como suporte adicional à presente solicitação, a empresa encaminhou os seguintes documentos:

- Documento 01: Contrato No.176/2022, firmado com o Ministério da Saúde;
- Documento 02: Informações sobre as petições submetidas e pendentes de aprovação;
- Documento 03: Análise de risco (uso de IFA proveniente de Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Ringaskiddy — Irlanda);
- Documento 04: CBPF aprovado para a fabricação de tafamidis meglumina pela planta Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Ringaskiddy — Irlanda;
- Documento 05: Racional da importância médica para Vyndaqel.

Portanto, a **empresa Pfizer Brasil Ltda solicita autorização formal de importação de Vyndaqel (tafamidis meglumina) nas apresentações contendo 30 cápsulas moles e 120 cápsulas moles destinadas à venda ao mercado privado e com 30 cápsulas moles destinada ao Ministério da Saúde, fabricado com insumo farmacêutico ativo (IFA) da empresa Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Ringaskiddy — Irlanda, condição divergente da atualmente registrada.**

Conforme informou a empresa, reforça-se em 02/06/2022, foi protocolada a solicitação de CADIFA associada, sob expediente 4248556/22-8 e a solicitação de inclusão de Ringaskiddy novo fabricante de IFA em 14/07/2022, sob expediente 4425528/22-4.

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 Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos (GIMED/GGFIS) e da Gerência de Controle Sanitário de Produtos e Empresas em PAF (GCPAF/GGPAF).

A GQMED avaliou a análise de risco encaminhada pela empresa. No referido documento, a Pfizer informa que a estrutura e outras características do IFA fabricado pelas duas empresas são os mesmos, o que foi confirmado por espectroscopia de massa e espectroscopia de  $^1\text{H-NMR}$  e  $^{13}\text{C-NMR}$ , bem como não há alteração quanto ao polimorfismo. Em suma, informou que a **síntese do IFA** na Delmar (Processo A) consiste em 5 etapas, enquanto em Ringaskiddy (Processo D), o processo possui 3 etapas, com as seguintes diferenças:

1. Atualizações nas especificações do material de partida. As especificações diferem ligeiramente, no entanto, a estratégia de controle geral foi mantida consistente para garantir que o tafamidis meglumine produzido pelo processo D de fabricação comercial

atenda à especificação.

2. Adição de novos procedimentos analíticos validados para o Processo D específicos para o local Ringaskiddy, uma vez que os procedimentos analíticos são específicos para cada local e foram desenvolvidos e validados com sucesso de forma independente para cada local.

3. Especificação atualizada do IFA, incluindo especificações mais amplas para o tamanho das partículas e impureza especificada do ácido RX-01 e especificação mais estreita para o teor de meglumina. Testes específicos para o Processo A (processo Delmar) foram removidos da especificação.

Quanto às diferenças nas **especificações do IFA**, foi destacado que:

1. O tamanho de partícula - o novo fabricante possui especificação mais ampla para D50: de 3,0µm para 4,0µm e não impacta no desempenho do produto acabado.
2. A rotação específica - não é feita pelo novo fabricante, justificando ser um teste redundante, tendo em vista a existência de outros controles, como a avaliação do teor de meglumina, que é aquiral.
3. O teor - o novo fabricante traz a referência de que o mesmo é calculado a partir da base anidra, já que não é esperado que o IFA contenha solventes. Par ao teor de meglumina, o novo fabricante possui uma especificação mais restritiva.
4. As impurezas orgânicas - foram devidamente caracterizadas e não há novas impurezas em relação ao processo já aprovado. As diferenças na especificação se referem: (i) ampliação da especificação da impureza RX-01 de 0,1% para 0,15%, que está alinhada com o ICH Q3A; (ii) exclusão da impureza Bibenzooxazole acid que, segundo a empresa, é específica do processo A e não é formada para o novo fabricante.
5. Os solventes residuais - há diferenças, tendo em vista que são utilizados diferentes solventes nos processos.
6. As impurezas inorgânicas, o novo fabricante adota a opção 2 do ICH Q3D e, portanto, não faz o teste de metais pesados. Há inclusão do controle de Lítio, tendo em vista que é utilizado apenas no novo processo.
7. Os estudos de degradação forçada realizados demonstram equivalência entre os IFAs produzidos pelos dois processos e apresentou os estudos de estabilidade com resultados dentro das especificações e sem tendência em nenhum dos parâmetros avaliados.

Por esses dados, a empresa concluiu que a equivalência entre os dois processos produtivos do IFA foi demonstrada. As alterações feitas no processo de fabricação foram justificadas e comprovadas para produzir IFAs equivalentes, sem impacto na qualidade ou segurança.

Quanto ao **produto acabado**, a empresa informou que não houve qualquer alteração e que os estudos de estabilidade confirmam a manutenção das características de qualidade do medicamento.

Diante do exposto, por meio da **NOTA TÉCNICA Nº**

69/2022/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA, a GQMED avaliou que as diferenças entre os dois fabricantes são significativas, não cabendo o enquadramento da petição como implementação imediata nos termos da RDC 73/2016.

Entretanto, considerando as justificativas apresentadas quanto às diferenças entre os fabricantes; o fato do novo fabricante ser aprovado globalmente; a forma farmacêutica cápsula mole, na qual o IFA se encontra solubilizado, a GQMED entende que o risco quanto à mudança pode ser ponderado. De todo modo, também considerou ser imprescindível a avaliação da mudança pós-registro em profundidade, conforme documentação protocolada em 14/07/2022, sob expediente 4425528/22-4, que ainda aguarda análise desta Gerência, juntamente com a avaliação da CADIFA (Processo 25351.090422/2022-23), a ser realizada pela COIFA.

Complementarmente, a GQMED alertou que não foi solicitada priorização de análise por parte da empresa, apesar de existir o instrumento legal da RDC 204/2017, que engloba a possibilidade de priorização por risco de desabastecimento, nos termos do Art. 7º da referida norma, assim, orientou que a empresa protocolasse este pedido. Em conclusão, a GQMED se posicionou favorável ao pleito da empresa.

A GIMED emitiu a NOTA TÉCNICA Nº 509/2022/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA e considerou ser PROVÁVEL que haja desabastecimento de mercado com ALTO RISCO DE IMPACTO PARA A SAÚDE PÚBLICA pela indisponibilidade do medicamento VYNDAQEL (TAFAMIDIS MEGLUMINA) do laboratório PFIZER BRASIL LTDA.

Por fim, a GCPAF, por meio da NOTA TÉCNICA Nº 201/2022/SEI/PAFME/GCPAF/GGPAF/DIRE5/ANVISA, ressaltou que a importação de bens e produtos sob vigilância sanitária deve ser precedida de registro de Licenciamento de Importação (LI) no Sistema Integrado de Comércio Exterior (Siscomex), conforme disposto na Seção I, Capítulo III da RDC nº 81, de 2018. Também, a empresa deve apresentar 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-aeropostos-e-fronteiras>. E, 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. O processo de importação deve ser instruído com os documentos constantes no Procedimento 5.3 da RDC nº 81, de 2018, no que couber.

### 3. Voto

Por todo exposto, considerando:

- a importância médica do medicamento Vyndagel® para a saúde pública, indicado para tratamento do paciente com polineuropatia amiloidótica familiar;
- que o uso do medicamento foi incorporado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar, aprovado pela Secretaria de Atenção à Saúde e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, conforme PORTARIA CONJUNTA Nº 22, DE 2 DE OUTUBRO DE 2018;
- que o novo fabricante é aprovado globalmente e possui CBPF vigente, conforme RE nº 2.469/2022 publicado em DOU de 01/08/2022;

- que a forma farmacêutica cápsula mole, na qual o IFA se encontra solubilizado;
- que a documentação para a adequação deste fabricante de IFA foi protocolada pela empresa e aguarda análise da Anvisa (avaliação da CADIFA Processo25351.090422/2022-23 e inclusão de Ringaskiddy novo fabricante de IFA expediente 4425528/22-4),
- que somente o medicamento VYNDAQEL possui preço aprovado para comercialização com princípio ativo TAFAMIDIS MEGLUMINA, de acordo com a lista de preço de medicamentos da SCMED publicada no site da Anvisa (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>),
- que a GIMED considerou ser PROVÁVEL que haja desabastecimento de mercado com ALTO RISCO DE IMPACTO PARA A SAÚDE PÚBLICA pela indisponibilidade do medicamento VYNDAQEL (TAFAMIDIS MEGLUMINA) do laboratório PFIZER BRASIL LTDA,

manifesto-me **FAVORÁVEL** para que a empresa possa importar o medicamento Vyndaqel (tafamidis meglumina) fabricado com insumo farmacêutico ativo (IFA) da empresa Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Ringaskiddy — Irlanda, condição divergente da atualmente registrada, a fim de atender a demanda do mercado brasileiro.

Adicionalmente, reforço que a empresa protocole petição para priorização de análise, com respaldo no instrumento legal da RDC nº 204/2017, nos termos do Art. 7º por risco de desabastecimento.

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 03/01/2023, às 19:13, 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](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 **2126005** e o código CRC **70A4F430**.