

VOTO Nº 206/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.930660/2021-09

Expediente nº 4554483/21-5

Solicitação de excepcionalidade para importação e uso do medicamento Zerbaxa® (sulfato de ceftioiozana + tazobactam sódico)

Área responsável: GGMED

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se de solicitação de importação em caráter excepcional para o medicamento Zerbaxa® (sulfato de ceftioiozana + tazobactam sódico), pela empresa Organon Farmacêutica Ltda., CNPJ 45.987.013/0001-34, conforme documento SEI! 1657531.

Em síntese, a empresa argumenta que este pedido tem como contexto a pandemia da COVID-19 que trouxe uma grande pressão sobre o sistema de saúde e iminente risco de falta de medicamentos necessários para o tratamento clínico dos pacientes acometidos pela COVID-19; que apesar de todos os esforços para garantir o atendimento à crescente demanda por medicamentos utilizados no tratamento de pacientes acometidos pela COVID-19 no Brasil, atualmente, existe uma necessidade médica não atendida, pois há restrições de opções terapêuticas para tratamento de patógenos gram negativos multidroga-resistentes (MDR).

Aponta ainda que o medicamento Zerbaxa® (sulfato de ceftioiozana + tazobactam sódico) é indicado para o tratamento de pacientes com 18 anos ou mais com as seguintes infecções causadas por microrganismos suscetíveis especificados: (I) infecções intra-abdominais complicadas; (II) infecções do trato urinário complicadas, incluindo pielonefrite, e (III) Pneumonia nosocomial, incluindo pneumonia associada à ventilação.

A empresa acrescenta também que as altas taxas de internação em unidades críticas decorrentes da pandemia da COVID-19 evidenciou ainda mais o cenário das infecções relacionadas à assistência de saúde por bactérias gram negativas com opções terapêuticas limitadas, e que o medicamento Zerbaxa® encontra-se entre as novas opções terapêuticas para o tratamento mais efetivo e seguro das infecções por agentes gram negativos MDR, já que é composto por uma associação de um antibiótico betalactâmico (ceftioiozana) e um inibidor de betalactamase (tazobactam).

Deste modo, como medida adicional para aumentar a disponibilidade de antibióticos no Brasil, a empresa Organon solicita anuência de excepcionalidade de importação de 55.300 frascos-ampolas do medicamento Zerbaxa®, com embalagem utilizada nos Estados Unidos da América, contendo as informações no idioma inglês, pois, segundo a empresa, apesar do desabastecimento global de Zerbaxa®, após avaliações internas certificou-se da possibilidade de retomada da produção do medicamento e retorno da comercialização.

Assim, os primeiros lotes estão sendo fabricados e parte destes novos lotes poderá ser realocada para o mercado brasileiro para suprir a demanda do produto até o início da fabricação do lote específico com a imagem do Brasil, prevista para o primeiro semestre de 2022. Para tanto, a empresa Organon apresentou um plano de gerenciamento de risco para mitigar os riscos relacionados à importação e uso de produtos em língua não oficial do Brasil, e também apresentou um comparativo dos aspectos de qualidade dos lotes a serem destinados ao mercado brasileiro em relação às condições técnicas de registro no Brasil.

2. Análise

Para a análise desta Segunda Diretoria, foram consideradas as manifestações da Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED) (SEI! 1673959), por meio de suas áreas técnicas, a Coordenação de Bula, Rotulagem, Registro Simplificado e

Nome Comercial (CBRES) e da Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED); e da Gerência Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados (GGPAF), por meio do Posto de Anuência de Importação de Medicamentos (PAFME) (SEII 1673147).

Tendo em vista que no pedido de excepcionalidade foi mencionada a adoção de bula em idioma diferente do pátrio e que foram elencadas diferenças em alguns atributos críticos de qualidade do produto, as duas questões foram abordadas separadamente pela GGMED.

Inicialmente, foram feitas considerações sobre a RDC 483/2021 e a RDC 400/2020 frente à proposta de excepcionalidade.

Embora a empresa tenha apontado que a RDC 483/2021 fora publicada com o objetivo de ampliar a oferta de medicamentos e dispositivos médicos utilizados nos ambientes hospitalares para tratamento de pacientes acometidos pela COVID-19; e que a RDC 516/2021 tenha alterado a RDC 483/2021 para incluir os antibióticos polimixina B e sulfametoazol-trimetroprina no rol de substância passíveis de importação no termos Art.2º da RDC 483/2021, a GGMED destacou que os insumos farmacêuticos ativos sulfato de ceftoiozana + tazobactam sódico não constam no rol taxativo do Anexo I, da RDC 483/2021.

Acerca da RDC Nº 400/2020, foi pontuado que a norma define os critérios e os procedimentos extraordinários e temporários para a aplicação de excepcionalidades a requisitos específicos de rotulagem e bulas de medicamentos, em virtude da emergência de saúde pública internacional decorrente do novo Coronavírus. Todavia, a referida solicitação não está no escopo da excepcionalidade prevista no Art.7º da RDC 400/2020, já que não cumpre os requisitos do § 1º do referido artigo, pois conforme informado pela empresa o produto a ser importado é "altamente similar", logo os lotes a serem importados não correspondem às características do seu registro sanitário.

Art. 7º Obedecidos os condicionantes do art. 3º, os requisitos técnicos previstos nas Resoluções da Diretoria Colegiada - RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009, e RDC nº 71, de 22 de dezembro de 2009, **podem ter o seu cumprimento flexibilizado temporariamente, de forma imediata, após sua notificação à Anvisa.**

§ 1º Os lotes de medicamento objeto da notificação devem estar de acordo com todas as características do seu registro sanitário, exceto quanto aos aspectos de bula, rotulagem e nome comercial.

§2º Os lotes de medicamento objeto da notificação não poderão ser comercializados em farmácias e drogarias.

§3º A bula atualizada do medicamento aprovada pela Anvisa deverá estar disponível no Bulário Eletrônico da Agência.

§4º A empresa deverá fazer um comunicado aos distribuidores e serviços de saúde referente à disponibilização da bula atualizada na plataforma mencionada no §3º.

§5º Nos casos em que os modelos de bula e rotulagem estiverem em idioma diferente do português, a empresa deverá disponibilizar junto a cada embalagem do medicamento as informações da sua rotulagem no idioma português, para a consulta do profissional de saúde, de modo a permitir o uso inequívoco e seguro do medicamento. (grifo da área técnica)

No que tange aos aspectos de Bula e rotulagem, a GGMED dispôs que as rotulagens e bulas de medicamentos no Brasil são regulamentadas pelas resoluções de Diretoria Colegiada – RDC nº 71/2009 e RDC nº 47/2009, respectivamente. Nelas estão presentes as disposições acerca das informações e formatos a serem empregados nas rotulagens e bulas dos medicamentos registrados no Brasil, com o objetivo de garantir o acesso à informação segura e adequada em prol do uso racional de medicamentos. Considerou o informando pela empresa, a qual apontou que o produto dos Estados Unidos apresenta material de embalagem (cartucho, rótulo e bula) em inglês, e que foi verificado que a rotulagem enviada apresenta os dizeres de rotulagem relacionados à segurança dos pacientes, mas salientou que os rótulos enviados não estão em formato colorido, o que dificultou a visualização das imagens.

Sobre o Plano de gerenciamento de risco apresentado pela Organon Farmacêutica Ltda, para mitigar os riscos relacionados à importação e uso de produtos em língua não oficial do Brasil, há o entendimento técnico que a mitigação de risco proposta pela empresa está adequada no que tange aos aspectos relacionados a Bula e rotulagem. Foi verificado que a Bula do medicamento Zerbaxa® está no Bulário eletrônico da Anvisa, e o fato da Bula constar no Bulário eletrônico da Anvisa em versão atualizada em 18/10/2021, via expediente 4116066214, diminui os riscos sanitários relacionados à distribuição de um medicamento, contendo Bula em inglês, o que contribui para a minimização dos riscos relacionados a este pedido de excepcionalidade. Porém, visando complementar a gestão de

risco da empresa, sugere-se que a empresa inclua no material informativo a ser direcionado às distribuidoras do produto, bem como aos profissionais de saúde, a motivação e o contexto da disponibilização no mercado nacional de lotes do medicamento Zerbaxa® (sulfato de ceftoiozana + tazobactam sódico), contendo rótulos e bulas em língua inglesa.

Quanto aos aspectos de qualidade, a GGMED destaca que os lotes a serem importados não possuem as mesmas características do produto registrado no Brasil, e fez uma análise crítica do comparativo apresentado pela Organon, em que foram comparados os atributos técnicos chave (fórmula, especificação do produto, fabricantes, processo de fabricação, prazo de validade e condições de armazenamento) do medicamento Zerbaxa® registrado e fornecido no Brasil *versus* o registrado e fornecido nos Estados Unidos da América, cuja produto é considerado como altamente similar pela própria empresa.

Neste aspecto, foram destacados os seguintes pontos:

I - Ambos os mercados apresentam o produto como pós estéreis em frascos para reconstituição e infusão intravenosa, com a mesma formulação qualitativa e quantitativa. Cada frasco contém o insumo sulfato de ceftoiozana na forma intermediária com os excipientes ácido cítrico, cloreto de sódio e L-arginina e o insumo tazobactam sódico isoladamente;

II - As especificações para o intermediário sulfato de ceftoiozana são mais restritivas para o mercado brasileiro para os seguintes ensaios: teor mínimo de 95% (para os EUA, libera-se com o mínimo de 94%) e impurezas CB-607,366 (Peak 2b) e CB-607-367 (Peak 3) com limite máximo de 0,10% (para os EUA, aceita-se a presença destas impurezas até o limite de 0,17%). No entanto, a requerente informa que o fabricante ACS DOBFAR S.P.A. ACSD4 libera o insumo com especificação interna mais restritiva (ou seja, a registrada no Brasil) para o mercado dos EUA. Não há, todavia, laudo de controle de qualidade do ACS DOBFAR S.P.A. (ACSD4) comprovando tal afirmativa;

III - As especificações para o insumo tazobactam sódico adotadas na liberação dos lotes são mais restritivas para o mercado brasileiro para os seguintes ensaios de liberação: pH com intervalo de 5.7 a 6.7 (para os EUA, aceita-se o intervalo de 5.0 a 7.0, mesma especificação adotada nos estudos de estabilidade para o Brasil), conteúdo de água de no máximo 2.0% (para os EUA, aceita-se o máximo de 4.0%, mesma especificação adotada nos estudos de estabilidade para o Brasil), impurezas *Tazobactam related compound A* com limite máximo de 0,3% (para os EUA, aceita-se o máximo de 1.0%, mesma especificação adotada nos estudos de estabilidade para o Brasil). No entanto, a requerente informa que o fabricante Shandong Anxin libera o insumo com especificação interna mais restritiva (ou seja, a registrada no Brasil) para o mercado dos EUA. Não há, todavia, laudo de controle de qualidade do Shandong Anxin comprovando tal afirmativa;

IV - As especificações para o produto acabado adotadas na liberação dos lotes também são mais restritivas para o mercado brasileiro: conteúdo de água de no máximo 3.5% (para os EUA, aceita-se o máximo de 4.5%), faixa de teor de 95.0 a 105.0% (para os EUA, aceita-se a faixa de 90.0 a 110%), limite máximo menor para todas as impurezas específicas e totais. Além disso, adota-se para o mercado brasileiro a especificação de liberação nos estudos de estabilidade, não havendo uma avaliação de risco pelo requerente sobre o impacto dessas diferenças para o produto a ser destinado ao mercado brasileiro.

V - A empresa informa que os fabricantes de insumo são os mesmos para ambos os mercados, a saber:

Ceftolozane Sulfate	Tazobactan Sodium
ACS Dobfar, S.p.A (ACSD4) Via Marzabotto 1,7/9 20871 Vimercate (MB), Italy	Shandong Anxin Pharmaceutical Co., Ltd. Address: No.849 Dongjia Town, Licheng District, Jinan 250105, China

VI - No entanto, a requerente pontua que houve uma alteração da razão social do fabricante de tazobactam sódico registrado no Brasil: de *Qilu Tianhe Pharmaceutical Co.* para *Shandong Anxin Pharmaceutical Co. Ltd.* A petição ainda não foi protocolada na Agência.

VII - Para o produto acabado, a empresa informa o mesmo fabricante para o processo produtivo completo, a saber: Steri-Pharma, LLC 429 S. West Street Syracuse, NY 13202 U.S.A. Também será mantido o mesmo fabricante do intermediário de sulfato de ceftoiozana, a saber: ACS Dobfar, S.p.A. (ACSD 2) Viale Addetta, 2a/12-3/5 20067 Tríbiano (MI) Italy.

VIII - Para o processo de manufatura do insumo sulfato de ceftoiozana, informa-se o critério de aceitação de 15% (IPC-3) para o controle de processo de perda por secagem em lotes destinados ao Brasil e de 20% para o controle de processo de perda por secagem em lotes destinados aos EUA. Para esse caso, também não há uma avaliação de risco pelo requerente sobre o impacto dessa diferença para o produto a ser destinado ao mercado brasileiro.

IX - O processo produtivo do medicamento é o mesmo para ambos os mercados; acrescenta-se que o insumo sulfato de ceftoiozana pode ser reprocesso para o mercado americano devido, por exemplo, excursão de umidade.

X - O prazo de validade aprovado para os EUA é 36 meses, sob condição refrigerada

(5°C ± 3°C) e protegido da luz. Para o Brasil, a empresa sinaliza a intenção de protocolar a ampliação do prazo de validade de 30 meses para 36 meses.

Adicionalmente, a GGMED expõe que reconhece que há limitadas opções terapêuticas para tratamento de patógenos multidroga-resistentes. Informa que em consulta ao sistema DATAVISA verificou-se que a empresa protocolou em 16/12/2020 o expediente 4451303/20-8, assunto 10528 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de descontinuação temporária de fabricação ou importação, sem previsão para normalização da fabricação ou importação do medicamento.

Acrescentou que em 06/09/2021 houve manifestação da área técnica no processo SEI 25351.924853/2021-12 acerca da inclusão do medicamento imipenem/cilastatina/relebactam como prioritário em serviços de saúde devido ao alto risco de desabastecimento de antibacterianos TORGENA a e ZERBAXA. Até aquela presente data não havia solicitação protocolada para o registro de genérico ou similar dos antibacterianos TORGENA e ZERBAXA, bem como pedido para o registro de medicamento novo contendo a associação dos princípios ativos imipenem/cilastatina/relebactam.

Informou ainda que se reuniu com a empresa Merck Sharp & Dohme Farmaceutica Ltda (*que terá a titularidade do produto após conclusão do processo transferência de titularidade da Organon*) na data de 22/09/2021 para discutir a submissão de novo antibiótico – RECARBRI (imipenem monoidratado + cilastatina sódica + relebactam monoidratado), como um possível substituto para o medicamento Zerbaxa®.

Ainda que a solicitação de excepcionalidade da empresa Organon Farmacêutica Ltda. tenha sido realizada frente à crescente demanda de antibióticos devido a COVID-19 no Brasil, a GGMED argumenta que pode se depreender que o mercado brasileiro não foi priorizado na retomada da produção do produto em 2021, e que a empresa informa que os novos lotes serão realocados para o Brasil até o primeiro semestre de 2022, mesmo estando o produto descontinuado no país desde 2020.

No entanto, ao balizar o benefício risco de pleitos de excepcionalidade, considerando a missão da Agência de promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e consumo de produtos e serviços submetidos à vigilância, a GGMED aponta que não foi apresentada uma avaliação técnica robusta para subsidiar satisfatoriamente a afirmativa da empresa de que as diferenças entre os produtos fabricados para o mercado brasileiro e para o mercado americano não impactam na qualidade, segurança e eficácia; e ainda salienta que a empresa não manifestou interesse, até a presente data, em harmonizar as especificações do insumo farmacêutico ativo e do produto acabado para ambos os mercados.

Por conseguinte, considerando o aspecto da qualidade, a GGMED se manifestou contrária ao pedido de excepcionalidade, uma vez que há diferenças importantes entre as especificações adotadas para os insumos farmacêuticos ativos, sendo que o produto com registro válido no Brasil apresenta especificações mais rigorosas do que aquele que se pretende importar, mas sugere duas alternativas ao pleito: (I) adequação do produto com registro ativo no Brasil para todas as mudanças elencadas pelo fabricante, conforme requerimentos técnicos previstos pela Resolução RDC 73/2016 ou (II) liberação dos lotes apontados na carta da empresa conforme especificações aprovadas pela Anvisa para o medicamento Zerbaxa®.

Por último, o Posto de Anuência de Importação de Medicamentos (PAFME) manifestou que as importações de bens e produtos sujeitos ao controle sanitário são reguladas pela Resolução - RDC nº 81, de 5 de novembro de 2008, a qual determina no Capítulo II - Disposições Gerais de Importação, que somente será autorizada a importação de bens e produtos sob vigilância sanitária que atendam às exigências sanitárias de que trata a norma e outros regulamentos técnicos, no tocante à obrigatoriedade, no que couber, de registro, notificação, cadastro, autorização de modelo, isenção de registro, ou qualquer outra forma de controle regulamentada pela Anvisa.

Ressaltou a questão de o medicamento Zerbaxa® ser registrado na Anvisa e encontrar-se em descontinuação temporária de fabricação, e que o medicamento a ser importado apresenta rotulagem em idioma estrangeiro e características não-identicas ao produto registrado no Brasil, portanto, não regularizado nesta Agência.

Destacou 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 deve ser apresentada formalmente a petição para a fiscalização sanitária para

importação por meio do Peticionamento Eletrônico para Importação - PEI, conforme instruções dispostas na Cartilha do Peticionamento Eletrônico de Importação, disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/portos-aeroportos-e-fronteiras>.

Caso haja autorização para importação excepcional, o importador deve anexá-la ao dossiê da LI no Sistema Visão Integrada e módulo Anexação Eletrônica de Documentos (Vicomex), 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 PAFME concluiu que a presente importação não atende aos critérios da RDC nº 81, de 2008, e que o pleito de solicitação para autorização de importação em caráter excepcional deve ser avaliado pela Diretoria Colegiada da Agência. Contudo, caso haja autorização para importação excepcional, o importador deve anexá-la ao dossiê da LI no Sistema Visão Integrada e módulo Anexação Eletrônica de Documentos (Vicomex), 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.

Diante do entendimento técnico de que, sob o ponto de vista de Bula e rotulagem, a mitigação de risco proposta pela empresa quanto à importação e uso de produtos em língua não oficial do Brasil está adequada; mas que sob o aspecto de qualidade há diferenças importantes entre as especificações adotadas para os insumos farmacêuticos ativos, sendo que o produto com registro válido no Brasil apresenta especificações mais rigorosas do que aquele que se pretende importar, esta Diretoria deve, para a tomada de decisão, considerar:

- Trata-se de um pedido de excepcionalidade que ampliará a disponibilidade de antibióticos no Brasil, em um contexto de pandemia da COVID-19;
- Há o reconhecimento técnico de que opções terapêuticas para tratamento de patógenos multidroga-resistentes são limitadas;
- O medicamento Zerbaxa® encontra-se com notificação de descontinuação temporária de fabricação ou importação, sem previsão para normalização da fabricação ou importação;
- O alto risco de desabastecimento de antibacterianos TORGENA e ZERBAXA; e
- Não havia, pelo menos até o mês de setembro de 2021, solicitação protocolada para o registro de genérico ou similar dos antibacterianos TORGENA e ZERBAXA, bem como pedido para o registro de medicamento novo contendo a associação dos princípios ativos imipenem/cilastatina/relebactam.

Tais apontamentos levam à sugestão de deferimento do pedido de excepcionalidade de importação interposto pela Organon, pelo menos desses 55.300 frascos-ampolas do medicamento Zerbaxa, até que haja a retomada da produção e comercialização do medicamento Zerbaxa® prevista para o primeiro semestre de 2022, conforme apontado pela empresa. Contudo, visando complementar a gestão de risco, a empresa deverá incluir no material informativo a ser direcionado às distribuidoras do produto, bem como aos profissionais de saúde, a motivação e o contexto da disponibilização no mercado nacional de lotes do medicamento Zerbaxa® (sulfato de ceftiozana + tazobactam sódico), contendo rótulos e bulas em língua inglesa. Acrescenta-se ainda que, na impossibilidade de retomada da produção do medicamento, conforme registrado no Brasil, a empresa deverá adequar o produto com registro ativo no Brasil para todas as mudanças elencadas pelo fabricante, conforme requerimentos técnicos previstos pela Resolução RDC 73/2016.

3. Voto

De todo o exposto, manifesto-me de forma **FAVORÁVEL** à solicitação de anuência de excepcionalidade da empresa Organon Farmacêutica Ltda, para importar 55.300 frascos-ampolas do medicamento de Zerbaxa®, com embalagem utilizada nos Estados Unidos da América, contendo as informações no idioma inglês, pelo menos até o início da fabricação do lote específico com a imagem do Brasil, prevista para o primeiro semestre de

2022. Na impossibilidade de retomada da produção do medicamento, conforme registrado no Brasil, a empresa deverá adequar o produto com registro ativo no Brasil para todas as mudanças elencadas pelo fabricante, conforme requerimentos técnicos previstos pela Resolução RDC 73/2016.

Destaco, ainda, a necessidade de a empresa incluir no material informativo a ser direcionado às distribuidoras do produto, bem como aos profissionais de saúde, a motivação e o contexto da disponibilização no mercado nacional de lotes do medicamento Zerbaxa® (sulfato de ceftoiozana + tazobactam sódico), contendo rótulos e bulas em língua inglesa, conforme mencionado na análise deste Voto, além de cumprir com as disposições relacionadas ao Licenciamento de Importação (LI) acima expostas.

Encaminho para decisão final da Diretoria Colegiada da Anvisa, por meio de **Círculo Deliberativo**.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 18/11/2021, às 15:36, 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 **1674759** e o código CRC **4C046582**.

Referência: Processo nº 25351.930660/2021-09

SEI nº 1674759