

VOTO Nº 208/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.928709/2021-55

Expediente nº 4575927/21-0

Solicitação de autorização de importação do medicamento Torgena, em caráter excepcional, em condições diferentes ao registrado no Brasil.

Área responsável: GGMED

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se de solicitação da Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. referente à importação, em caráter excepcional, de mais **72.000 unidades do produto Torgena** (ceftazidima pentaídratada + avibactam sódico), fabricadas em condições divergentes da atualmente registrada no Brasil sob o processo nº 25351.681652/2015-77, a fim de atender a demanda do mercado brasileiro.

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 pentaídratada**, 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 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, por meio 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 prazo legal para o cumprimento da respectiva exigência foi em 22 de outubro de 2021.

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. Em 10/05/2021. A Diretoria Colegiada decidiu, por unanimidade, AUTORIZAR esta a importação, nos termos do Voto nº 82/2021/SEI/DIRE2/Anvisa (SEI 1453117).

Ocorre, que em virtude do recebimento das 2(duas) exigências acima descritas, assim como 1(uma) exigência recebida pelo detentor do DIFA — Antibióticos do Brasil Ltda. (ABL), as aprovações são agora estimadas para o primeiro trimestre de 2022.

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.

Entretanto, uma vez que o prazo para o cumprimento da segunda exigência recebida foi outubro de 2021 e a estimativa para o cumprimento da exigência recebida pelo detentor do DIFA — ABL é dezembro de 2021, a empresa entende que mesmo considerando a possibilidade da aprovação condicional, existe o risco de ruptura no suprimento do produto, e por esta razão, solicita neste momento o pedido de importação excepcional.

Considerando o histórico de vendas do produto em comento, a empresa identifica a necessidade de importação excepcional de 72.000 unidades para garantir a projeção mensal da demanda de 8.000 unidades até a chegada do primeiro lote após a aprovação das alterações pós-registro pela ANVISA estimadas para primeiro trimestre de 2022. Trata-se de um número preliminar porque a alocação global do medicamento produzido com IFAs de ABL/Corden ainda não está confirmada e, portanto, após consolidação do cenário de suprimento global poderá haver alteração na quantidade destinada para o Brasil.

Essas unidades de produto acabado serão fabricadas com os novos fabricantes dos IFAs (ABL/Corden) de acordo com cronograma de embarque (único ou parcial), conforme a disponibilidade da planta — a ser confirmado posteriormente.

Na **análise de risco**, a empresa defende que as mudanças de fornecedor dos IFAs não terá nenhum impacto adverso na qualidade, segurança e eficácia do produto, tendo em vista que:

- A diferença de tamanho de partícula observada para a ceftazidima do novo fornecedor, apesar de levar a um tempo de reconstituição do produto acabado duas vezes maior (de 120 segundos para 240 segundos), não impacta na biodisponibilidade do produto, que continua a ser completamente dissolvido antes da administração;

- Tanto para a ceftazidima quanto para o avibactam, foi demonstrada a equivalência química entre os IFAs provenientes dos dois locais (aprovado e proposto), bem como equivalência do perfil de impurezas (nenhuma impureza nova acima de 0,10%) e cumprimento pelos novos fabricantes das especificações já aprovadas;

- Para o produto acabado, três lotes foram fabricados na nova condição. Para estes, não foi observada nenhuma nova impureza acima de 0,10%, bem como as especificações foram atendidas na liberação e na estabilidade (18 meses de longa duração e 06 meses de acelerada).

Para esta análise foram consideradas as manifestações da Gerência de

Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos-GQMED e do o Posto de Anuência de Importação de Medicamentos (PAFME), por meio da NOTA TÉCNICA Nº 103/2021/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI 1649517) e NOTA TÉCNICA Nº 91/2021/SEI/PAFME/GCPAF/GGPAF/DIRE5/ANVISA (SEI 1449540), respectivamente.

2. Análise

Em 18/03/2021, a empresa protocolou as mudanças pós-registro (expedientes 1050462/21-1 e 1050174/21-6) para substituição da empresa GSK, Ulverston, United Kingdom por Corden Latina Pharma S.p.A., como fabricante do IFA estéril avibactam sódico, e por Antibióticos Do Brasil Ltda, como fabricante responsável pela fabricação da mistura estéril de carbonato de ceftazidima.

As duas petições 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) e estão estão em análise dos respectivos cumprimentos de exigência pela Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED).

Em manifestação de pedido de excepcionalidade anterior pleiteado pela empresa, a área pontuou a necessidade das petições acima assinaladas serem avaliadas de forma completa para balizar o benefício risco da importação excepcional, em especial, a validação do método analítico e aos estudos de degradação forçada. Complementarmente, foi informado que o Certificado de Boas Práticas de Fabricação para as unidades responsáveis pelos intermediários utilizados na fabricação do IFA ceftazidima está pendente, conforme assinalado na Resolução RE nº 3.031, de 05/08/2021, publicada em DOU de 09/08/2021.

No dia 26/08/2021, a GQMED, em parlatório, informou:

"... estar ciente do risco de desabastecimento desse produto e orientou a empresa a protocolar o cumprimento com o cronograma e esclarecimentos de risco de desabastecimento, juntamente com o aditamento 11559 - Aditamento – petição relacionada a COVID-19. Assim, o cumprimento será analisado e posteriormente submetido à avaliação de benefício-risco para aprovação da petição. A petição poderá ser aprovada condicionalmente com análise em paralelo das mudanças a serem implementadas, podendo haver reprovação da mudança com retorno à condição anteriormente aprovada e recolhimento do produto.

A empresa foi orientada a adotar a mesma estratégia de cumprimento de exigência para a notificação exarada pela COIFA.

Complementarmente, o Posto de Anuência de Importação de Medicamentos (PAFME) manifestou, por meio da NOTA TÉCNICA Nº 91/2021/SEI/PAFME/GCPAF/GGPAF/DIRE5/ANVISA (1449540), 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. Neste aspecto, destacou que a presente importação não atende aos critérios da RDC nº 81, de 2008. Ademais, complementou 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>. No caso de haver 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.

Ainda que as supracitadas manifestações das áreas técnicas considerem que o presente pedido de importação não atende aos critérios estabelecidos por esta Agência, destaco que o medicamento Torgena (ceftazidima pentaídratada + avibactam sódico) continua sendo o único disponível no mercado com a associação de princípios ativos constantes na classe das CEFALOSPORINAS INJETÁVEIS, conforme observado, por esta Segunda Diretoria, na Lista de Preços de Medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, disponível no Portal da Anvisa.

Portanto, o fato de ser produto único de mercado, associado à possibilidade de desabastecimento e à necessidade de utilização em pacientes infectados pelo novo coronavírus em ambiente hospitalar, uma ruptura na cadeia de fornecimento deste medicamento poderá trazer prejuízos aos pacientes e por isso a avaliação do benefício-risco à concessão desta excepcionalidade entendo ser positiva.

3. Voto

De todo o exposto, manifesto-me de forma **FAVORÁVEL** ao pedido de Solicitação da empresa Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda., para importação de aproximadamente 72.000 unidades do medicamento TORGENA (ceftazidima pentaídratada + avibactam sódico), em caráter excepcional, em condições diferentes ao registrado no Brasil.

Todavia, a empresa deve responder às exigências solicitadas pela Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos em sua completude, além de cumprir com as disposições relacionadas ao Licenciamento de Importação (LI) acima expostas.

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



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 23/11/2021, às 14:28, 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 **1675603** e o código CRC **574C3957**.