

VOTO Nº 82/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.912584/2021-41

Expediente nº 1885268/21-1

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

Área responsável: GGMED

Relator: Meiruze Freitas

1. **Relatório**

Trata-se de solicitação da empresa Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda para importação do produto Torgena (ceftazidima pentaidratada+avibactam sódico) fabricado com insumo farmacêutico ativo produzidos em locais ainda não aprovados no Brasil.

Especificamente, a empresa pleiteia a importação, em caráter excepcional, de aproximadamente 35.400 unidades do produto Torgena fabricadas em condições divergentes das atualmente registrada no Brasil sob o processo nº 25351.681652/2015-77, a fim de atender a demanda do mercado brasileiro.

Em síntese, 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, e que o medicamento Torgena é uma opção terapêutica importante para a diminuição da mortalidade destes pacientes, uma vez que é indicado para o tratamento de pneumonia adquirida no hospital (PAH), incluindo pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) (infecção no pulmão associada à ventilação artificial), por exemplo.

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, conseqüentemente, 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.

A empresa já protocolou junto à Anvisa pedido para substituição dos novos fabricantes, mas identificou a necessidade de 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, estimada para Out-2021 pela empresa.

Assim, para garantir o fornecimento contínuo de Torgena® para o Brasil de forma a não comprometer os cuidados dos pacientes que necessitam do medicamento no contexto da pandemia, a empresa vem solicitar importação em caráter excepcional de Torgena®

fabricado com IFAs produzidos em locais ainda não aprovados no Brasil.

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).

2. **Análise**

Em consulta à área técnica, a Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED) informou, por meio da NOTA TÉCNICA Nº 41/2021/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA (1444923), que em 18/03/2021 a empresa Wyeth 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).

A partir desse momento, a Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED) iniciou a análise das referidas petições e emitiu a Notificação de Exigência nº 1733728/21-3 em 10/05/2021, referente ao expediente 1050174/21-6. O expediente 1050462/21-1, encontra-se em análise.

Nas referidas petições, a empresa informa que a rota de síntese do novo fabricante de ceftazidima é diferente, enquanto para o avibactam permanece a mesma.

Para o expediente 1050174/21-6, referente à ceftazidima, foram feitos questionamentos relevantes concernentes à validação do método analítico e aos estudos de degradação forçada.

A empresa apresentou justificativa de ausência para o Relatório de validação dos métodos analíticos de controle de qualidade do IFA, realizada pelo fabricante do medicamento, que não foi aceita pela área técnica. Dessa forma, foi requerida validação completa ou parcial (no caso de método farmacopeicos) dos métodos de análise do IFA realizada pela fabricante do medicamento, incluindo os testes de identificação que também são passíveis de validação conforme a RDC nº 166/2017.

A empresa não apresentou Estudos de Degradação Forçada, de acordo com

RDC 53/2015, tampouco estudo de fotoestabilidade conforme justificativa "Rationale as to why we do not expect any change in forced degradation or photosensitivity of the drug substance or Ceftazidime and Avibactam, (Powder for Concentrate for Solution for Infusion, 2000 mg+500 mg) DP as a result of change in the API suppliers". Entretanto, os argumentos apresentados não foram suficientes para isentar a empresa de realizar tais estudos.

Ainda, foram questionados alguns pontos de validação analítica, que não cumpriram a RDC 166/2017.

Foi ressaltado também que, em 01/10/2020, a Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos e a Coordenação de Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos, estiveram reunidas com a empresa a fim de discutir a mudança em questão, especificamente para o IFA ceftazidima pentaidratada. Na ocasião, foi informado à esta Agência que foi construído estoque para evitar desabastecimento do medicamento até 2022. Entretanto, nas petições protocoladas em março de 2021, informa que essa negociação foi feita com base na demanda usual do medicamento à época, a qual não considerava um possível aumento de demanda devido à pandemia de Covid-19.

Portanto, frente ao cenário decorrente da pandemia de Covid-19 e consequente aumento da demanda pelo medicamento Torgena®, a área técnica demonstra que há possibilidade de desabastecimento do produto no mercado.

Todavia, ponderou que os antibióticos possuem, em geral, perfil de impurezas complexo, que imputa maior risco a mudanças de fornecedor de IFA e, dessa forma, requer um maior controle e uma avaliação aprofundada. Ademais, há de se considerar também que o produto é um medicamento estéril, o que imprime um risco adicional ao caso.

Além disso, considerou que, para emissão de parecer técnico quanto ao risco da importação excepcional, faz-se necessário que as petições relacionadas acima sejam avaliadas de forma completa pela Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos, bem como os pontos já levantados em exigência sejam respondidos.

Paralelamente, 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.

Ressaltou, ainda, 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-aerportos-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.

Em que pese as manifestações das áreas técnicas acima, esta Segunda Diretoria observou na Lista de Preços de Medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, disponível na página desta Anvisa, que o medicamento Torgena (ceftazidima pentaidratada + avibactam sódico), refere-se a produto único de mercado com aquela associação de princípios ativos constantes na classe das CEFALOSPORINAS INJETÁVEIS.

O fato de ser produto único de mercado, associado à possibilidade de desabastecimento, conforme identificado acima, e se tratar de medicamento utilizado em pacientes infectados pelo novo coronavírus que necessitam de suporte em ambiente hospitalar, incluindo unidades de terapia intensiva, sugere o deferimento do pedido de importação, em caráter excepcional, da empresa Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

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 35.400 unidades do medicamento TORGENA (ceftazidima pentaidratada + avibactam sódico), em caráter excepcional, em condições diferentes ao registrado no Brasil.

Destaco, todavia, a necessidade de a empresa responder com urgência às exigências solicitadas pela Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos, relativas às mudanças de fabricantes de IFA do medicamento Torgena, conforme mencionado na análise deste Voto, além de cumprir com as disposições relacionadas ao Licenciamento de Importação (LI) acima expostas.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 17/05/2021, às 10:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

<https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1453117** e o código CRC **12170918**.