

**VOTO Nº 49/2021/SEI/DIRE4/ANVISA**

Processo nº 25351.907731/2021-61

Expediente nº 1073352/21-8

Analisa a proposta de autorização, em caráter excepcional, para a liberação de distribuição dos lotes de medicamentos sintéticos e semissintéticos, constantes no Edital de Chamamento nº 4, de 08 de março de 2021, anteriormente à execução e conclusão dos testes de controle de qualidade e liberação para uso, após resultados satisfatórios do teste de esterilidade no tempo de 7 dias de incubação.

Área responsável: GGFIS

Relator: Romison Rodrigues Mota

1. Relatório

É de conhecimento público a situação extremamente crítica em que o país se encontra no que se refere à pandemia de Covid-19. A média móvel de óbitos está em um patamar acima de 2.000 vidas, sendo que na última quinta-feira, dia 18/03/2021, o Brasil atingiu o número de 2.724 mortes decorrentes da Covid-19. Desde o início da pandemia, já ocorreram mais de 287.000 mortes no país em decorrência da Covid-19. ⁽¹⁾

Há também um aumento no número de casos diários dessa doença, assim como da média móvel. Dessa forma, há um aumento também no número de pacientes que necessitam de internação hospitalar e ventilação mecânica, feita por meio do procedimento de intubação. Para a realização de tal procedimento, há a necessidade de utilização de medicamentos, principalmente os anestésicos, sedativos e bloqueadores neuromusculares. Nos últimos dias, foi noticiado pela mídia, que os estoques dos medicamentos utilizados para a intubação encontram-se em níveis críticos, podendo acabar nos próximos 20 dias. A ausência desses insumos pode levar os pacientes, que necessitam de ventilação mecânica, ao **óbito**. ^(2, 3, 4)

As informações sobre o estoque crítico desses medicamentos nas unidades de saúde foram confirmadas por representantes de Associações Hospitalares e de Operadoras de Saúde em reunião com a Anvisa, na data de 18/03/2021. Os profissionais presentes na reunião externaram uma imensa preocupação com o cenário atual, alertando a Agência para **os severos impactos adversos** decorrentes da falta dos referidos medicamentos para o enfrentamento da Covid-19.

A Associação Nacional de Hospitais Privados (ANAHP) apresentou uma pesquisa realizada junto a seus Hospitais associados sobre a falta de medicamentos para o enfrentamento da Covid-19 (1377688), onde ficou demonstrado o cenário de estoque crítico, principalmente, para medicamentos a base de propofol, cisatracúrio, atracúrio, rocurônio, midazolam e fentanila.

Sensibilizada pelo crítico cenário de um iminente risco de desabastecimento de medicamentos anestésicos, sedativos, bloqueadores neuromusculares e agentes adjuvantes, que poderá ocorrer nos próximos dias, a Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) sugere à Diretoria Colegiada uma proposta para a autorização em caráter excepcional, para a **liberação de**

distribuição dos lotes de medicamentos estéreis, com risco de desabastecimento, **anteriormente à execução e conclusão dos testes de controle de qualidade e liberação para uso dos medicamentos, após resultados satisfatórios do teste de esterilidade no tempo de 7 dias de incubação.**

A excepcionalidade terá como escopo os medicamentos estéreis sintéticos e semissintéticos constantes no Edital de Chamamento nº 4, de 08 de março de 2021, conforme listado a seguir abaixo:

1. **ALFENTANIL**
2. **BESILATO DE ATRACÚRIO**
3. **BESILATO DE CISATRACÚRIO**
4. **CLORIDRATO DE DEXMEDETOMIDINA**
5. **CLORIDRATO DE DEXTROCETAMINA**
6. **DIAZEPAM**
7. **EPINEFRINA**
8. **ETOMIDATO**
9. **FENTANILA, SAL CITRATO**
10. **FOSFATO DISSÓDICO DE BETAMETASONA**
11. **HALOPERIDOL**
12. **LIDOCAINA CLORIDRATO**
13. **MIDAZOLAM**
14. **MORFINA**
15. **NOREPINEFRINA**
16. **PANCURÔNIO**
17. **PROPOFOL**
18. **REMIFENTANIL**
19. **ROCURÔNIO**
20. **SUFENTANIL**
21. **SUXAMETÔNIO**
22. **VECURÔNIO**

2. **Análise**

Para subsidiar a tomada de decisão da Diretoria Colegiada, a GGFIS elaborou a NOTA TÉCNICA Nº 58/2021/SEI/GGFIS/DIRE4/ANVISA.

Passo então a destacar as principais considerações da área técnica.

A [Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019](#), que dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, determina que:

"Art. 4º O detentor de uma autorização para fabricação deve fabricar medicamentos, de forma a garantir que correspondam à finalidade pretendida, satisfaçam os requisitos do registro ou da autorização para uso em ensaio clínico, conforme apropriado, de forma a não colocar os pacientes em risco devido à segurança, qualidade ou eficácia inadequadas.

(...)

§ 2º Para alcançar este objetivo de qualidade de forma confiável, deve haver um Sistema da Qualidade Farmacêutica abrangente e corretamente implementado, incorporando as Boas Práticas de Fabricação e Gerenciamento dos Riscos de Qualidade.

(...)

Art. 5º O Gerenciamento da Qualidade é um conceito abrangente, que cobre todas as questões que determinam, isolada ou conjuntamente, a qualidade de um produto.

§ 1º O Gerenciamento da Qualidade corresponde à soma dos arranjos organizados com o objetivo de garantir que os medicamentos tenham a qualidade exigida para o uso pretendido.

§ 2º O gerenciamento da Qualidade incorpora as Boas Práticas de Fabricação."

Considerando o contexto de pandemia, a Anvisa tem adotado diversas ações para minimizar os impactos decorrentes da crise, tendo publicado uma série de medidas de flexibilização e priorização na avaliação de produtos para o enfrentamento da pandemia causada pelo novo coronavírus (Sars-CoV-2). Nesse escopo, inclui-se a [Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 392, de 26 de maio de 2020](#), que define os critérios e os procedimentos extraordinários e temporários para a aplicação de excepcionalidades a requisitos específicos das Boas Práticas de Fabricação e de Importação de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos, em virtude da emergência de saúde pública internacional decorrente do novo Coronavírus.

A publicação teve o intuito primordial de manter o acesso da população à medicamentos e dar transparência às ações tomadas no âmbito de boas práticas de fabricação e importação pela Anvisa.

No entanto, diariamente, surgem novas situações não previstas anteriormente e que devem ser consideradas pela Anvisa, a fim de que o risco de desabastecimento de produtos essenciais seja mitigado e seja mantido o acesso pela população a esses produtos, mantendo-se a segurança, qualidade e eficácia. Nesse contexto, a GGFIS entende serem necessárias excepcionalidades a requisitos específicos das BPF de Medicamentos para comercialização de anestésicos, sedativos, bloqueadores neuromusculares e agentes adjuvantes constantes no Edital de Chamamento [nº 4, de 8 de março de 2021](#).

Em linha com a RDC nº 392/2020, considerando o contexto atual e o que determina a RDC nº 301/2019:

"Art. 8º Um Sistema da Qualidade Farmacêutica adequado à fabricação de medicamentos deve garantir que:

XV - os medicamentos não sejam comercializados ou distribuídos antes da Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica ter certificado que cada lote do produto foi produzido e controlado de acordo com os requerimentos de registro e quaisquer outras normas relevantes à produção, ao controle e à liberação de medicamentos;

(...)

Art. 157. Os materiais recebidos e os produtos acabados devem ser fisicamente ou administrativamente colocados em quarentena imediatamente após o recebimento ou processamento, até que sejam liberados para uso ou distribuição.

(...)

Art. 220. Os produtos acabados devem ser mantidos em quarentena até a sua liberação final, sob as condições estabelecidas pelo fabricante."

Compreende-se que as empresas fabricantes de medicamentos devem obrigatoriamente comprovar que atendem aos requerimentos de registro, para então permitir a comercialização do produto.

Destaca-se que a comprovação do cumprimento destes requerimentos trata-se da última medida de controle, onde outras medidas demonstram-se tão importantes quanto para a garantia da qualidade e segurança do produto.

Especificamente, para a liberação de um lote, a própria legislação determina que se deve levar em consideração dados históricos da liberação de lotes anteriores, controles em processo, robustez do processo produtivo, qualificação de equipamentos e das instalações fabris, treinamento de operadores, monitoramento ambiental, dentre outros. Estando esses critérios em conformidade com os limites definidos para o processo e produto, verifica-se **significativa redução do risco de comprometimento do produto acabado quando da eventual necessidade da não realização e execução dos testes de Controle de Qualidade previstos para a liberação do lote.**

Ainda, é requisito obrigatório que as fabricantes possuam um sistema de Gerenciamento de Risco da Qualidade (GRQ), que trata de um processo sistemático de avaliação, controle, comunicação e revisão de riscos para a qualidade do medicamento. Este sistema tem como princípio a avaliação do risco à qualidade e é baseado em conhecimento científico, experiência com o processo e, em última instância, vincula-se à proteção do paciente.

A GGFIS entende ainda ser importante que as empresas fabricantes dos medicamentos constantes no Edital de Chamamento nº 4, de 08 de março de 2021 cumpram com os requerimentos de BPF exigidos pela legislação, de acordo com os riscos de estabelecimento.

A partir do racional de que os resultados dos testes de Controle de Qualidade no produto acabado **não são a única medida de avaliação da qualidade e segurança do produto**, a GGFIS entende que os subsídios até aqui apresentados são suficientes para a tomada de decisão acerca da **liberação de distribuição dos produtos anteriormente à execução e conclusão dos testes de controle de qualidade**, permitindo o não cumprimento temporário dos requisitos técnicos de Boas Práticas de Fabricação contidos nos artigos supracitados.

A liberação prévia do lote ao início do transporte e movimentação da carga dos medicamentos até às distribuidoras e instituições de saúde não desobriga as empresas a realizar os testes de controle de qualidade na sua íntegra e, conseqüentemente, comprovar a qualidade e segurança do produto. A excepcionalidade aqui discutida permite que a fabricante distribua seu produto até seu destino final, antes dos resultados finais dos testes de controle de qualidade, mas que somente após a comunicação pelo fabricante sobre a aprovação do produto aos destinatários finais o medicamento possa ser utilizado. Com a adoção dessa medida, espera-se que haja maior celeridade na cadeia de distribuição dos medicamentos até sua destinação.

Com relação à liberação para uso dos medicamentos, após resultados satisfatórios do teste de esterilidade no tempo de 7 dias de incubação das amostras, a GGFIS cita a Nota Técnica nº 4/2021/SEI/COFAR/GELAS/DIRE4/ANVISA, que descreve a importância da duração de 14 (quatorze) dias para a execução deste teste e que o período de crescimento microbiano é **variável**, e que, **de modo geral, as bactérias precisam de três a cinco dias para seu crescimento e fungos de cinco a sete dias**.

A referida nota técnica também informa que a determinação do prazo de 14 dias para o teste de esterilidade deriva de avanço científico e tecnológico, em que estudos demonstraram que esse período era limitado, pois, existem alguns microrganismos que possuem crescimento muito lento e certos microrganismos, em condições assépticas, podem requerer um tempo maior de recuperação no meio de cultura, haja vista não se encontrarem em suas condições ótimas de crescimento.

A GGFIS ponderou que as empresas fabricantes de produtos estéreis possuem um intenso monitoramento ambiental e de operadores e, que a [Instrução Normativa-IN nº 35, de 21 de agosto de 2019](#), que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a medicamentos estéreis, descreve em seu art. 170 que "*O teste de esterilidade realizado no produto acabado deve ser considerado apenas como uma das últimas medidas de controle pelas quais é assegurada a esterilidade.*", pode-se considerar, **neste contexto de pandemia**, que a empresa realize a liberação do lote no prazo de 7 (sete) dias de execução do teste de esterilidade, desde que se tenha **conhecimento das biocargas de matérias-primas, de materiais de embalagem, de produtos pré-esterilização e que tenha resultados históricos consistentes da ausência de microrganismos de crescimento lento**.

Ressaltou ainda que toda esta documentação deve fazer parte da liberação do lote e que esta liberação no prazo de 7 (sete) dias não desobriga que a empresa realize o teste de esterilidade no período de 14 (quatorze) dias, para fins de monitoramento, histórico e cumprimento dos requerimentos de registro. Do exposto, a GGFIS entende que o uso do medicamento poderá ser levado à dispensação após resultado de teste esterilidade por 7 (sete) dias e com resultados analíticos finais em conformidade com a especificação.

Por fim, as empresas devem dispor de programa de monitoramento ágil e eficaz, para possibilitar que quando da identificação de indícios suficientes ou comprovação de desvio de qualidade que representem risco, agravo ou consequência à saúde, a empresa seja capaz de identificar, alertar e

recolher os produtos no mercado, cumprindo com os requisitos dispostos na [Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 55, de 17 de março de 2005](#).

Adicionalmente, ressalto uma consideração feita pela GELAS na NOTA TÉCNICA Nº 8/2021/SEI/GELAS/DIRE4/ANVISA. Edições antigas da Farmacopeia Brasileira (4ª edição, por exemplo, vigente até 2009) previam ensaios de esterilidade com período de incubação de **sete dias**. Apenas a partir da 5ª edição da Farmacopeia Brasileira, o período de incubação foi atualizado para 14 dias.

No entanto, atualmente, é consenso entre as principais farmacopeias mundiais, dentre as quais aquelas aceitas pela Anvisa por meio de Resolução RDC nº 37, de 2009, que o período de incubação para se obter resultados mais precisos deve ser de 14 dias. Então, não há como negar que há um **incremento no risco sanitário** pela utilização de medicamentos estéreis após o 7º dia da realização do teste de esterilidade.

Ainda assim, considerando o cenário de um **iminente risco de desabastecimento** dos medicamentos anestésicos, sedativos e bloqueadores neuromusculares, o **risco de morte** associado à impossibilidade de intubação dos pacientes pela falta dos referidos insumos e que o teste de esterilidade é apenas uma parte de um conjunto de medidas para garantir a esterilidade de medicamentos estéreis, é o meu entendimento de que os **benefícios se sobrepõe aos riscos**.

A GELAS considerou ainda na referida Nota Técnica que a redução do período de incubação, de 14 para 7 dias, pode ser avaliada pela Anvisa se houver um amplo monitoramento, pela área técnica da Anvisa e pelas empresas envolvidas, dos lotes liberados e do compromisso das empresas em dar continuidade à avaliação das amostras quando estas chegarem aos 14 dias de incubação.

(1) <https://saude.ig.com.br/coronavirus/2021-03-18/brasil-tem-2724-mortes-por-covid-em-24h-e-bate-recorde-de-media-movel-de-obitos.html>

(2) <https://saude.ig.com.br/2021-03-18/covid-19--insumos-para-intubacao-devem-acabar-em-20-dias-no-brasil.html>

(3) <https://oglobo.globo.com/sociedade/coronavirus/estoques-de-kit-intubacao-estao-em-niveis-criticos-podem-acabar-em-20-dias-em-diversos-estados-1-24930011>

(4) <https://www1.folha.uol.com.br/colunas/monicabergamo/2021/03/medicamentos-para-intubar-paciente-devem-acabar-em-20-dias-e-associacoes-pedem-socorro-a-anvisa.shtml>

3. **Voto**

Diante do exposto e considerando o cenário crítico de desabastecimento do mercado nacional, **VOTO pela aprovação**, em caráter excepcional e emergencial, para que às empresas detentoras de registro de medicamentos estéreis sintéticos e semissintéticos listados acima e constantes no Edital de Chamamento nº 4, de 08 de março de 2021, seja permitido:

(A) Liberar para distribuição os medicamentos, anteriormente à execução e conclusão dos testes de controle de qualidade; e

(B) Liberar para uso os medicamentos, após resultados satisfatórios do teste de esterilidade no tempo de 7 dias de incubação.

As empresas detentoras de registro, além das recomendações dispostas no item 2-Análise deste voto, deverão observar às seguintes condições, como forma de mitigação dos riscos:

I - a excepcionalidade aplica-se apenas **àqueles medicamentos com históricos robustos de produção e de monitoramento**. Neste sentido, as vacinas COVID-19 **não estão contempladas** por tal excepcionalidade.

II - a excepcionalidade abarca tanto os lotes já produzidos, assim como aqueles a serem fabricados até o dia 19/04/2021.

III - as empresas fabricantes devem possuir certificação em BPF vigente, emitida pela Anvisa ou por autoridades membro do PIC/s.

IV - após a liberação dos lotes para uso, a empresa deverá realizar a leitura e registrar diariamente os resultados das amostras incubadas no teste de esterilidade.

V - os resultados de monitoramento ambiental, de operador e do teste de integridade do filtro esterilizante, para cada lote produzido, devem estar disponíveis e serem satisfatórios antes da liberação dos lotes para uso.

VI - a empresa detentora do registro é responsável por garantir a qualidade dos lotes liberados nos termos desse Voto.

Neste sentido, solicito inclusão em circuito deliberativo para decisão final pela Diretoria Colegiada da ANVISA.

Romison Rodrigues Mota

Diretor Substituto

Quarta Diretoria



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor Substituto**, em 19/03/2021, às 20:02, 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 **1377899** e o código CRC **1C986FD5**.