

VOTO Nº 152/2021/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.907731/2021-61

Expediente nº 3235428/21-6

Analisa a AMPLIAÇÃO DE PRAZO estabelecido para as excepcionalidades concedidas quanto à liberação de distribuição dos lotes de medicamentos sintéticos e semissintéticos, constantes no Edital de Chamamento nº 9, de 04 de junho de 2021, anteriormente à execução e conclusão dos testes de controle de qualidade e à liberação para uso, após resultados satisfatórios do teste de esterilidade no tempo de 7 dias de incubação, nos termos dos votos Nº 49/2021/SEI/DIRE4/ANVISA, Nº 56/2021/SEI/DIRE4/ANVISA, Nº 77/2021/SEI/DIRE4/ANVISA, Nº 103/2021/SEI/DIRE4/ANVISA e VOTO Nº 130/2021/SEI/DIRE4/ANVISA.

Área responsável: GGFIS

Relator: Rômison Rodrigues Mota

1. Relatório

1.1. No dia 19/03/2021, a Diretoria Colegiada da Anvisa concedeu autorização, em caráter excepcional e emergencial, para que **as empresas fabricantes e/ou detentoras de registro de medicamentos estéreis sintéticos e semissintéticos, registrados na Anvisa, pudessem liberar os medicamentos para distribuição, anteriormente à execução e conclusão dos testes de controle de qualidade e liberar os medicamentos para uso, após resultados satisfatórios do teste de esterilidade no tempo de 7 dias de incubação, conforme lista presente no VOTO Nº 49/2021/SEI/DIRE4/ANVISA** (SEI 1377899). A lista teve por objetivo contemplar, principalmente, os insumos utilizados para a intubação orotraqueal, usando como base o Edital de Chamamento nº 4, de 08 de março de 2021. Portanto, foram contemplados, inicialmente, todos os insumos de origem sintética do referido Edital, exceto a atropina, azitromicina, dexametasona e sugamadex e os insumos farmacêuticos ativos biológicos.

1.2. Posteriormente, após indagações do setor produtivo (1384852, 1384855 e 1384861) acerca da não abrangência da excepcionalidade para os medicamentos à base dos ativos acima citados, também de importância para o enfrentamento da pandemia, a Diretoria Colegiada, em 30/03/2021, **ampliou o escopo das excepcionalidades concedidas nos termos do Voto nº 49/2021/DIRE4/Anvisa para todos os medicamentos estéreis registrados na Anvisa, que possuam em sua composição os insumos farmacêuticos ativos, na forma de sais, éteres e ésteres, definidos no Edital de Chamamento nº 4, de 8 de março de 2021, nos termos do voto do relator – Voto nº 56/2021/SEI/DIRE4/Anvisa** (SEI 1383582).

1.3. Contudo, as excepcionalidades concedidas abarcaram os lotes até então produzidos, assim como aqueles a serem fabricados até o dia 19/04/2021. Desta forma, foi necessária a aprovação de duas prorrogações de prazo, nos termos dos VOTOS Nº 77/2021/SEI/DIRE4/ANVISA e Nº 103/2021/SEI/DIRE4/ANVISA, sendo então o prazo prorrogado até o dia 19/08/2021.

1.4. O Edital de Chamamento nº 04/2021 foi atualizado pela publicação do Edital de Chamamento nº 9, em 08/06/2021, onde foram incluídas novas moléculas com risco de desabastecimento de mercado. Desta forma, houve uma ampliação do escopo da referida excepcionalidade nos termos do VOTO Nº 130/2021/SEI/DIRE4/ANVISA, mantendo-se o prazo de validade da medida determinado no VOTO Nº 103/2021/SEI/DIRE4/ANVISA.

1.5. Considerando a proximidade do prazo estabelecido e a permanência da situação de pandemia da Covid-19, esta DIRE4 apresenta a proposta de prorrogação do prazo **até a data de 19/10/2021**, com base no exposto a seguir.

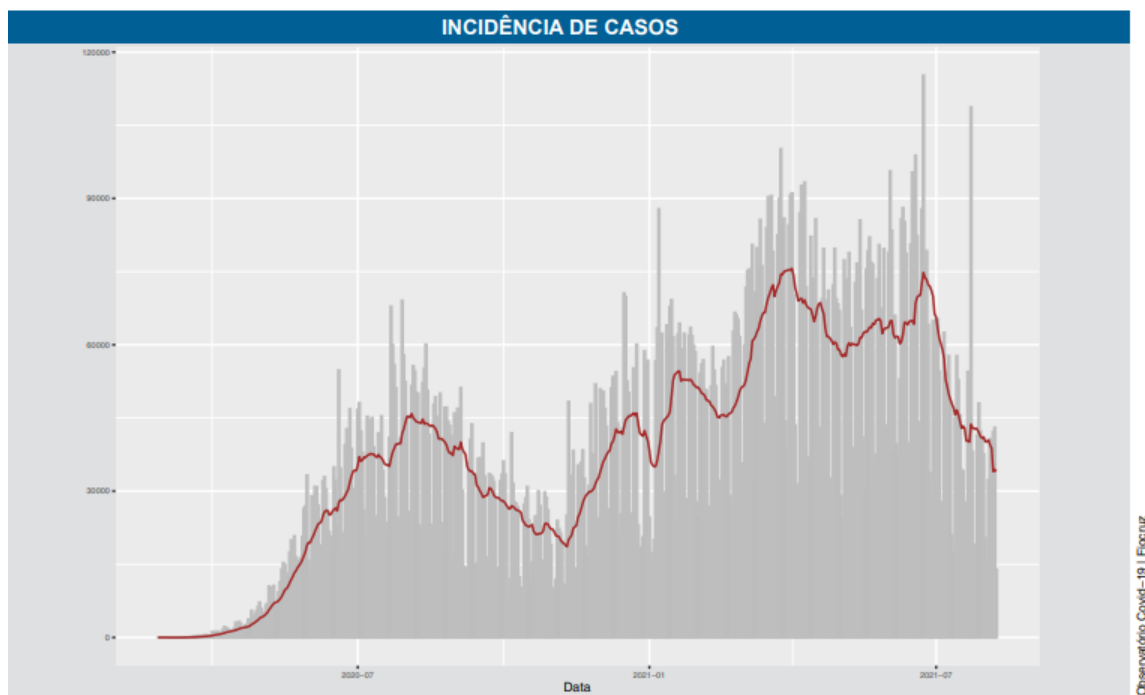
2. Análise

2.1. De forma a subsidiar a decisão da Diretoria Colegiada, a Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária - GGFIS, a Gerência de Laboratórios de Saúde Pública - GELAS e a Gerência de Farmacovigilância - GFARM se manifestaram por meio da NOTA TÉCNICA Nº 322/2021/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA, DESPACHO Nº 263/2021/SEI/GELAS/DIRE4/ANVISA e DESPACHO Nº 160/2021/SEI/GFARM/GGMON/DIRE5/ANVISA, respectivamente, onde passo a destacar as principais considerações.

2.2. A GGFIS vem monitorando os medicamentos e lotes fabricados por tal excepcionalidade. Desde a sua concessão até o dia 05/08/2021, foram liberados para distribuição, aproximadamente, 102 milhões de unidades farmacotécnicas de anestésicos, sedativos, bloqueadores neuromusculares e agentes adjuvantes, entre outros medicamentos, empregados para a manutenção da vida de pacientes infectados pelo novo Coronavírus (SARS-CoV-2) com a referida excepcionalidade.

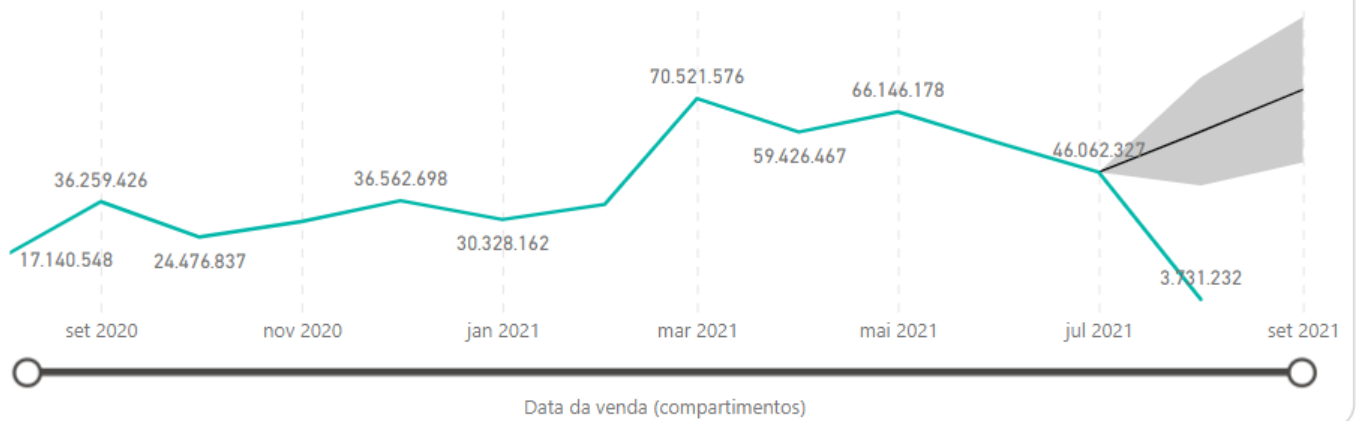
2.3. A GGFIS tem acompanhado as queixas técnicas relacionadas a estes medicamentos no sistema Notivisa e, ainda, monitorando os fabricantes para verificar se estes estão cumprindo com as condicionantes dispostas na excepcionalidade. Até o momento, não foram observadas irregularidades e as análises orientativas realizadas em 2 medicamentos foram consideradas satisfatórias. Este monitoramento continua sendo realizado e novas amostras já foram encaminhadas para análises em laboratórios RNLVISA.

2.4. Destacou que conforme dados do [Observatório COVID-19 da Fundação Oswaldo Cruz](#), na última semana epidemiológica (SE 31), persistiu a queda de diversos indicadores, onde houve uma redução do número de óbitos de COVID-19 de 1,1% em relação à semana anterior e a taxa de incidência reduziu em 0,8% ao dia.



2.5. Assim, como o cenário da pandemia, verificou-se uma redução na venda dos anestésicos, sedativos, bloqueadores neuromusculares e agentes adjuvantes, conforme Pannel de Abastecimento do Edital de Chamamento nº 9/2021:

Histórico e previsão de vendas



2.6. Corroborando para este fato, a Anvisa vem recebendo diversas solicitações de autorização de exportação, de diferentes empresas.

2.7. No entanto, a GGFIS ainda ponderou que apesar da melhora do cenário da pandemia, há de se considerar que todos os medicamentos constantes no Edital de Chamamento nº 9/2021 também constam na Lista de medicamentos essenciais (LME) para tratamento de pacientes nas Unidades de Terapia Intensiva com suspeita ou diagnóstico confirmado da COVID-19, publicado pela Organização Pan Americana de Saúde (OPAS) e que durante toda a pandemia o risco da falta de produto no mercado foi iminente.

2.8. Ainda que o cenário demonstre ser favorável, um possível aumento na incidência de novos casos, pode impactar de forma abrupta na necessidade do produto. Ressalta-se que a GGFIS desconhece o quantitativo de estoque das entidades de saúde pública e privada para entender possíveis gargalos que possam impactar no suprimento da demanda nacional.

2.9. Por fim, a GGFIS considerou que para não haver um déficit no país é necessário levar em consideração não só a capacidade produtiva mas também a logística adequada para reagir de prontidão. Neste sentido, a GGFIS concluiu que não possui a capacidade de amparar a Diretoria para a decisão sobre a prorrogação da referida excepcionalidade, pois é desconhecida a quantidade de medicamento consumida, a logística necessária para suprir cada cidade ou Estado e, por fim, como se dará a pandemia nos próximos meses para entender o impacto no possível desabastecimento do país.

2.10. A GELAS com a colaboração de outras áreas técnicas da Anvisa propôs a execução de um programa de monitoramento analítico a fim de aferir, por meio de ensaios laboratoriais, a qualidade destes medicamentos que estão sendo colocados para consumo no Brasil, com o seguinte objetivo:

- I - Realizar análises de orientação em amostras de medicamentos estéreis registrados na Anvisa que possuam em sua composição os insumos farmacêuticos ativos definidos no Edital de Chamamento nº 4, de 8 de março de 2021, disponibilizados pelos fabricantes;
- II - Encaminhar os Laudos Analíticos produzidos no âmbito do programa às autoridades competentes, conforme o caso, para subsidiar a tomada das ações sanitárias pertinentes;
- III - Dar publicidade aos resultados analíticos obtidos no Programa, assim como às ações sanitárias adotadas pela Anvisa.

2.11. O IAL/SP e o IOM/Funed/MG são os laboratórios oficiais responsáveis pela execução das atividades analíticas, incluindo a condução dos ensaios analíticos, emissão dos laudos e o envio dos resultados à Anvisa.

2.12. Durante a vigência das decisões da Diretoria Colegiada da Anvisa, os seguintes critérios estão sendo utilizados para a seleção de produtos a serem incluídos no programa de monitoramento analítico:

- a) Medicamentos com maior número de unidades farmacotécnicas fabricadas e Fabricantes com maior número de unidades farmacotécnicas fabricadas;
- b) Medicamentos associados a queixas técnicas ou eventos adversos com suspeita de desvio de qualidade.

2.13. As coletas/análises foram iniciadas em julho/2021 e, até o momento, foram selecionados os seguintes medicamentos para a coleta de amostras: hemitartarato de

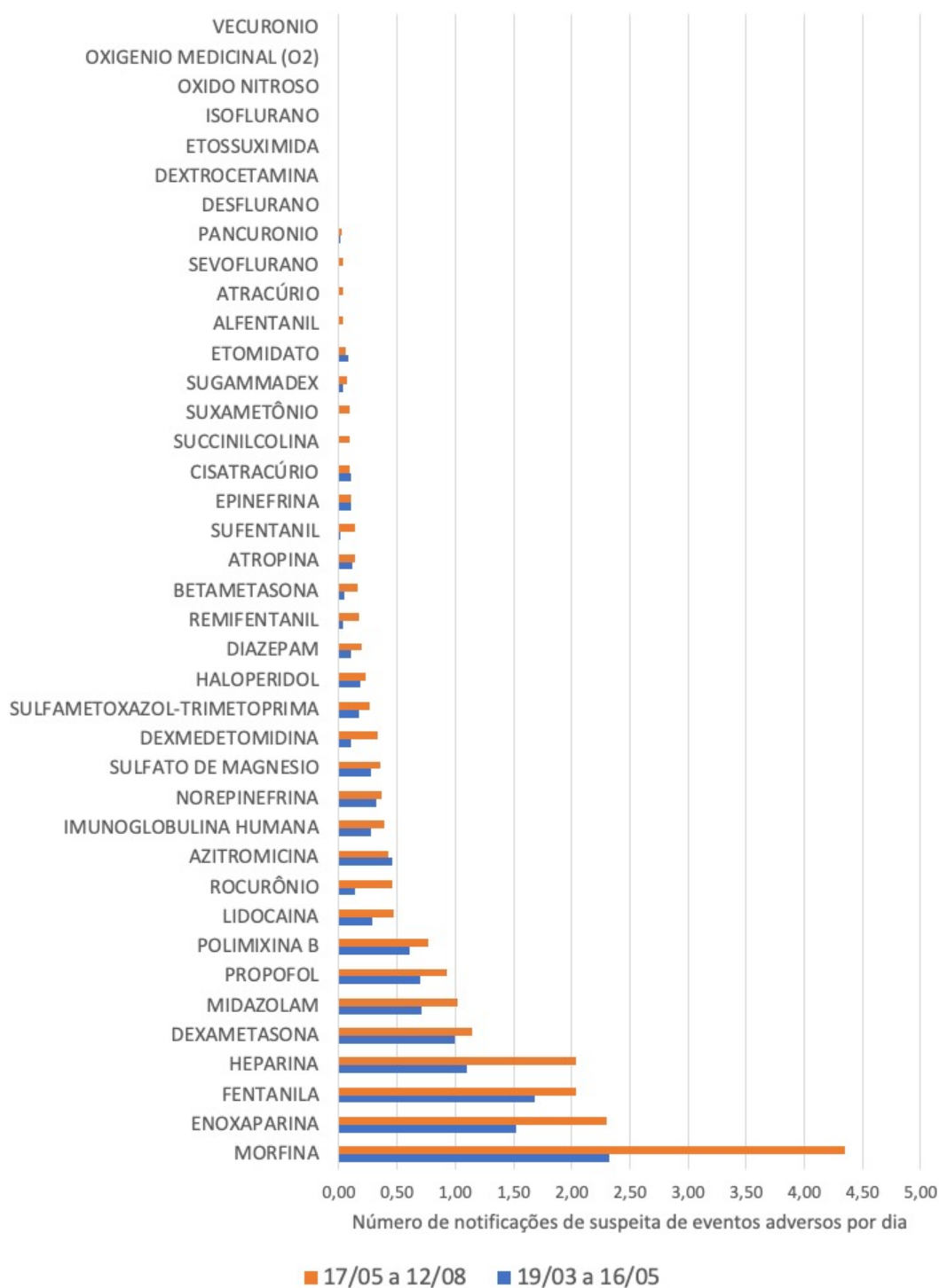
norepinefrina, citrato de fentanila, sulfato de atropina, midazolam e dexametasona.

2.14. A GELAS informou que até o momento foram recebidos 3 (três) laudos de análise, todos com conclusão **SATISFATÓRIA**, para os medicamentos: hemitartrato de norepinefrina, citrato de fentanila, sulfato de atropina (ensaios realizados: aspecto, teste de esterilidade e endotoxinas).

2.15. A GFARM informou que houve 1837 (mil oitocentas e trinta e sete) notificações sobre suspeitas de eventos adversos com os medicamentos liberados em tempo reduzido. Dentro das competências da GFARM/GGMON foi realizada uma análise quali e quantitativa das notificações.

2.16. Quanto à análise quantitativa, o número de 1837 notificações sobre suspeitas de eventos adversos com os medicamentos liberados em tempo reduzido não foi expressivo, considerando o volume destes medicamentos em utilização no Brasil, especialmente durante a pandemia de Covid-19.

2.17. Em comparação ao período anterior, o qual subsidiou o VOTO Nº 130/2021/SEI/DIRE4/ANVISA houve aumento de notificações em cerca de 48,9%. Destaca-se o aumento de mais de 100% do número de notificações de betametasona, dexmedetomidina, rocurônio, remifentanil, sugamadex e sufentanil, conforme a figura abaixo:



Comparação entre o número de notificações de eventos adversos relacionadas aos medicamentos incluídos no VOTO Nº 130/2021/SEI/DIRE4/ANVISA, recebidos via VigiMed nos períodos de 19 de março de 2021 até 16 de maio de 2021 e de 17 de maio de 2021 a 12 de agosto de 2021 (n=1837).

2.18. A GFARM considerou ainda que o aumento no número de notificações pode ser resultado de estímulo ao relato espontâneo envolvendo os referidos produtos, estímulo este provocados por meio de alerta emitido pela GFARM/GGMON em 03 de maio de 2021 sobre produtos importados para intubação orotraqueal (IOT), bem como dois Webinar realizados com a Rede de Hospitais Sentinelas, sendo um específico sobre medicamentos para IOT. Ainda, em junho realizou-se consulta restrita junto à Rede Sentinela sobre situação do uso de medicamentos para intubação orotraqueal nos hospitais que compõem a rede, o que lança luz sobre o assunto e pode estimular relatos espontâneos e qualificados sobre suspeitas de eventos adversos relacionados ao uso dos produtos. Por fim, a Anvisa realizou campanha sobre farmacovigilância, o que também pode estimular as notificações espontâneas.

2.19. O aumento de relatos pode ser explicado pela influência destas ações e **não como resultado de aumento de problemas de qualidade dos produtos** visto que, **quando**

realizada análise qualitativa das notificações, não foram observados sinais de segurança indicativos de problemas relacionados aos medicamentos. Soma-se à análise das características dos relatos, os fatos de que os mesmos contêm eventos adversos previstos em bula e de que a frequência destes eventos não parecer ter sido alterada em relação à estimada, especialmente porque a demanda pelos referidos produtos no Brasil se manteve alta no período avaliado em relação ao anterior.

2.20. Por fim, a GFARM concluiu que as notificações recebidas via VigiMed no período **não apresentam sinais de segurança adicionais para os medicamentos sob análise**, no período analisado.

2.21. Após avaliação das manifestações das áreas técnicas competentes e considerando que os benefícios trazidos pelas excepcionalidades ora avaliadas, sendo capazes de proporcionar um acesso mais célere à medicações importantes para o manejo do quadro clínico da Covid-19 e muitas vezes para a manutenção da vida, entendo que os **benefícios se sobrepõem aos riscos** para a aprovação da ampliação do prazo anteriormente estabelecido. Proponho ainda que essa nova ampliação seja feita pelo período de 60 (sessenta) dias.

2.22. No entanto, considero que mantido o cenário epidemiológico atual ou melhora do mesmo, não haverá previsão para uma nova prorrogação destas excepcionalidades. Portanto, as empresas farmacêuticas deverão nesse provável último período de prorrogação realizar um planejamento, de forma que não haja uma ruptura no fornecimento desses medicamentos.

3. Voto

3.1. Por todo exposto, e considerando o cenário de pandemia, **VOTO pela aprovação**, em caráter excepcional e emergencial, da **ampliação do prazo anteriormente estabelecido** para as excepcionalidades abaixo descritas em relação aos lotes já produzidos, assim como àqueles a serem fabricados até o dia **19/10/2021**, para que, às empresas detentoras de registro de medicamentos estéreis listados acima, 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 a execução e conclusão dos testes de controle de qualidade, sendo que para o teste de esterilidade bastando os resultados satisfatórios no tempo de 7 dias de incubação.

3.2. As condições dispostas nos Votos Nº 49/2021/SEI/DIRE4/ANVISA, Nº 56/2021/SEI/DIRE4/ANVISA, Nº 77/2021/SEI/DIRE4/ANVISA, Nº 103/2021/SEI/DIRE4/ANVISA e VOTO Nº 130/2021/SEI/DIRE4/ANVISA mantêm-se inalteradas, ampliando apenas o prazo definido no item 3.1.

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

RÔMISON RODRIGUES MOTA

Diretor

Quarta Diretoria da Anvisa



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor**, em 17/08/2021, às 19:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. § 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 **1565287** e o código CRC **9505955D**.