

VOTO Nº 299/2024/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA

Processo nº 25351.806666/2024-09
Expediente nº 0962902/24-1

Analisa a solicitação de autorização para importação, em caráter excepcional, de 1.000 caixas do medicamento hidroxocobalamina cloridrato 5g, pó liófilo para Injetável, c/ Kit p/ Infusão, via Contrato Administrativo nº 132/2024.

Requerente: MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS)

Posição _____ do
relator: Favorável

Área responsável: GADIP

Relator: Rômison Rodrigues Mota (Diretor-Presidente Substituto)

1. Relatório

Trata-se de pleito do Ministério da Saúde (MS), encaminhado por meio do Ofício nº 138/2024/DLOG/SE/MS (SEI 3007687), solicitando autorização para a importação, em caráter excepcional, de **1.000 caixas do medicamento hidroxocobalamina cloridrato 5g**, pó liófilo para Injetável, c/ Kit p/ Infusão, adquiridos por meio do Contrato Administrativo nº 132/2024 (SEI 3007690).

Uma vez que o objeto do pleito não se enquadra no escopo da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 203/2017, inicialmente houve um indeferimento, comunicado ao requerente por meio do Ofício nº 904/2024/SEI/GADIP/ANVISA (SEI 3034612). O Ministério da Saúde solicitou, então, a reconsideração do pleito, conforme fundamentos apresentados por meio da Nota Técnica nº 305/2024-CGAFME/DAF/SECTICS/MS (SEI 3065716), da qual se destaca o que se segue:

3.4. A **hidroxocobalamina é um antídoto usado em catástrofes e envenenamentos, fatos imprevisíveis, portanto, não é possível estabelecer precisamente um perfil de consumo**, e, conseqüentemente uma programação deste medicamento ancora-se em parâmetros frágeis, requer monitoramento muito estreito e aprofundada análise de consumo, tanto para que os estados estejam preparados para uma eventualidade, quanto para que não haja prejuízos ao erário.

(...)

3.6. O cloridrato hidroxocobalamina, 5g faz parte do elenco do Anexo II da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME, cujos medicamentos e insumos são financiados e adquiridos pelo Ministério da Saúde, sendo distribuído aos estados e Distrito Federal (...)

a) O medicamento é adquirido exclusivamente pelo Ministério da Saúde, somente para atendimento

preconizado pela Portaria nº 1.115, de 19 de outubro de 2015, que aprova o Protocolo de Uso da Hidroxocobalamina na Intoxicação Aguda por Cianeto (0041761150).

b) O cloridrato de hidroxocobalamina 5g é produzido sob nome comercial Cyanokit exclusivamente pela SERB S.A., que **não possui registro no Brasil e que sua importação é necessária para atender a demanda do Sistema Único de Saúde;**

c) **Não foi possível adquirir o medicamento via OPAS pela ausência de fornecedor elegível;**

d) **O medicamento deve estar disponível imediatamente para tratamento dos pacientes intoxicados por cianeto.** Assim, recomenda-se que seja armazenada em serviços de saúde que funcionem durante 24 horas e que a disponibilizem prontamente para o uso e que atualmente a Rede SUS está desabastecida;

e) O medicamento é adquirido pelo Ministério da Saúde de forma centralizada e distribuído às Secretarias Estaduais de Saúde (SES) por meio de pauta de distribuição única, devendo ser encaminhado aos locais prioritários de alocação⁽²⁾, sendo estes:

Serviços de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU 192) com Unidades de Suporte Avançado (USA), com estoque proporcional à sua população de abrangência; Hospitais públicos com pronto-atendimento, proporcional à sua população de abrangência, levando em consideração a seguinte priorização:

1 - Hospitais do Programa SOS Emergências* com Centro de Toxicologia em funcionamento;

2 - Hospitais públicos com pronto atendimento e Centros de Toxicologia;

3 - Hospitais do programa SOS Emergências* com orientações telefônicas pelos Centros de Toxicologia; e

4 - Demais Hospitais ou Pronto Atendimentos públicos com orientação telefônica de Centros de Toxicologia. (grifo nosso)

Ante o exposto, o Ministério da Saúde solicita que o pedido de excepcionalidade de importação do medicamento cloridrato de hidroxocobalamina cloridrato, 5g seja reconsiderado.

2. Análise

A fim de subsidiar a análise do pleito, diferentes unidades organizacionais da Anvisa se manifestaram, a saber: Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED, Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) e Gerência-Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados (GGPAF), que exararam, respectivamente, as Notas Técnicas nº 40/2024/SEI/GMESP/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI 3013473), nº 195/2024/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 3021802) e nº 60/2024/SEI/PAFME/GCPAF/GGPAF/DIRE5/ANVISA (SEI 3031448).

A seguir estão destacadas as principais informações apresentadas pelas unidades supracitadas, como também pelo Ministério da Saúde.

2.1 Do registro na Anvisa

Assevera a GGMED que o medicamento Cyanokit não possui registro no Brasil. Além disso, a área informa que houve uma solicitação de registro, peticionada pela empresa Merck em julho de 2013, mas que após emissão de exigência, a empresa manifestou interesse pelo encerramento da petição, de modo que o registro foi indeferido (SEI 3013473).

Não obstante, o medicamento encontra-se registrado na União Europeia com indicação para envenenamento por cianeto, conforme verificado no site da EMA - *European Medicines Agency*.

A respeito da hidroxocobalamina, insumo

farmacêutico ativo presente no produto, ressalta que é uma forma da vitamina B12, de modo que o produto pode ser considerado seguro se administrado conforme as indicações do fabricante.

Por fim, a área salienta que não se opõe à importação do medicamento Cyanokit em caráter excepcional pelo Ministério da Saúde.

2.2 Da pré-qualificação pela Organização Mundial da Saúde (OMS)

Conforme informações prestadas pelo Ministério da Saúde, o produto em questão NÃO é pré-qualificado pela Organização Mundial da Saúde, no entanto foi encaminhada comprovante do registro válido na Comissão Europeia dado por Decisão que autoriza a introdução no mercado do medicamento para uso humano "Cyanokit - Hidroxocobalamina" (SEI 3007693). Assim, restaria comprovado o registro em país cuja autoridade autoridade regulatória competente seja membro do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos de Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use - ICH*).

2.3 Das informações referentes à comercialização de medicamentos com o princípio ativo hidroxocobalamina e ao Certificado de Boas Práticas de Fabricação

A GGFIS ressalta, com base nos dados obtidos no no Sistema de Acompanhamento do Mercado de Medicamentos (SAMMED), que dois medicamentos à base de hidroxocobalamina na forma injetável, de nomes comerciais Bedozê e Cronobê, foram comercializados no ano de 2023. No entanto, a área destaca **que não é possível afirmar que se tratam de medicamentos intercambiáveis, já que os medicamentos registrados no Brasil são para aplicação intramuscular, enquanto o medicamento objeto do pleito é para solução para perfusão** (SEI 3021802).

A área informa, ainda, que, de acordo com a bula apresentada (SEI 3007696), o produto é fabricado pelo laboratório SERB S.A. Avenue Louise, 480, Bruxelas ,1050 - Bélgica. No que tange o Certificado de Boas Práticas de Fabricação - CBPF, a área informa que o referido laboratório não possui CBPF válido aprovado pela Anvisa. No entanto, foi apresentado CBPF do país de origem (SEI 3007694).

Adicionalmente, a área destaca que, em consulta realizada na base EudraGMDP database da *European Medicines Agency* - EMA, foi localizado o seguinte certificado:

Certificate Number	EudraGMDP Document Reference Number	Document Type	MIA Number	OMS Organisation Identifier	OMS Location Identifier	Site Name	Address 1	City	Country	Site NCA Reference	Inspection End Date	Issue Date	Last Updated Date
BE/GMP/2022/005	145370	GMPC	1812 H	ORG-100002056	LOC-100004280	Serb	Avenue Louise 480	Brussels	Belgium	0538.813.719	2022-01-25	2022-03-14	2022-03-14

2.4 Da admissibilidade da importação, em caráter de excepcionalidade, sob a égide da RDC nº 203/2017

Em sua manifestação, a GGPAF destaca o entendimento de que a solicitação não atenderia aos requisitos da RDC nº 203, de 2017, pois o Ofício do Ministério da Saúde não havia indicado o atendimento a emergência de saúde pública, o que não permitiria que o pleito fosse enquadrado no inciso II, art. 3º da RDC nº 203, de 2017 (SEI 3031448).

A área destaca, ainda, que o medicamento hidroxocobalamina, solução injetável, 5g, está elencado na Instrução Normativa - IN nº 01, de 2014, que dispõe sobre a lista de medicamentos liberados para importação em caráter excepcional, conforme RDC nº 08, de 2014. Entretanto, tal Resolução autoriza a importação dos medicamentos constantes

na referida lista desde que esteja vinculada a uma determinada entidade hospitalar e/ou entidade civil representativa ligadas à área de saúde, para seu uso exclusivo, não se destinando à revenda ou ao comércio. Contudo, considerando que a importação do Ministério da Saúde não está vinculada a uma unidade de saúde, e tem como finalidade a distribuição aos estados e Distrito Federal, aduz a GGPAF que também não caberia importação ordinária nos termos da RDC nº 08, de 2014, e da IN nº 01, de 2014.

Por fim, conclui a área que a solicitação do Ministério da Saúde não atenderia aos requisitos da RDC nº 203, de 2017, não se enquadraria na autorização excepcional prevista pela RDC nº 08, de 2014, e que condições excepcionais às estabelecidas na RDC nº 81, de 2008, devem ser apreciados pela Diretoria Colegiada da Agência.

A partir dos elementos apresentados pela requerente e pelas áreas técnicas da Anvisa, faço as seguintes considerações.

Inicialmente, destaco o entendimento de que o pleito excepcional ora em análise pode ser avaliado à luz da RDC nº 203, de 2017. Assim, divergindo respeitosamente da manifestação exarada pela GGPAF, entendo que a situação se enquadra no inciso I, art. 3º da norma, abaixo transcrito:

Art. 3º Poderão ser autorizados para importação, em caráter de excepcionalidade, os produtos sujeitos à vigilância sanitária cujo fármaco e/ou tecnologia se enquadrem em, pelo menos, uma das seguintes situações:

I - indisponibilidade no mercado nacional, bem como de suas alternativas terapêuticas ou produtos usados para a mesma finalidade devidamente registrados, quando existirem;

Nesse sentido, é importante reiterar que os medicamentos registrados no país à base de hidroxicoalamina na forma injetável possuem outras indicações terapêuticas e vias de administração, conforme constam nas bulas dos medicamentos Bedoze e Cronobê:

Bula para profissional de saúde do medicamento Bedoze

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento de deficiência da vitamina B12 ou quadros clínicos nos quais a reposição de vitamina B12 seja adequado. Este medicamento é indicado no tratamento de distúrbios metabólicos em pacientes com acidemia metilmalônica com ou sem homocistinúria.

(...)

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar:

Este deve ser utilizado exclusivamente por via intramuscular. Deve ser administrado somente pela via recomendada para evitar riscos desnecessários. Este medicamento deve ser aplicado somente por profissional da saúde qualificado. Em caso de esquecimento de até 12 horas, o paciente deve utilizar a medicação assim que se lembrar. Caso esse esquecimento for maior que 12 horas, a utilização daquela dose deve ser avaliada pelo profissional de saúde conforme a indicação e intervalo de doses de cada caso.

Bula para profissional de saúde do medicamento Cronobê

1. INDICAÇÕES

Cronobê® está indicado nas artropatias (reumática); nas neurites; nas nevralgias em geral; no tratamento da anemia perniciosa; no tratamento e profilaxia das deficiências vitamínicas (estados carências de vitamina B12); casos de nutrição inadequada ou má absorção intestinal; dietas não habituais como as vegetarianas,

macrobióticas, de obesidade; como aporte suplementar nas seguintes circunstâncias (estresse ou infecção prolongada, doença renal, tumores malignos do pâncreas e intestino, insuficiência hepática e etilismo com cirrose, crescimento excessivo de bactérias no intestino delgado, diarreia persistente), e em todos os casos em que é oportuno o emprego de vitamina B12 em doses elevadas com efeito prolongado.

(...)

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso injetável intramuscular. Este medicamento deve ser administrado somente pela via recomendada para evitar riscos desnecessários. Cronobê® deve ser aplicado somente por profissional da saúde qualificado.

As administrações devem ser exclusivamente por via intramuscular, com intervalos de 3 a 7 dias, em tratamentos por ciclos de 3 ou mais semanas. As variações no ritmo das administrações e na duração do tratamento devem ser indicadas por exclusivo critério médico.

Assim, com base nas informações dispostas nas bulas dos medicamentos, e como bem apontou a GGFIS em sua manifestação, **não é possível afirmar que o produto a ser importado pelo MS é intercambiável com os que se encontram registrados no país.** Assim, é forçoso concluir que **ao presente caso se aplica o disposto no inciso I, art. 3º da RDC nº 203, de 2017, visto que não há disponibilidade no mercado nacional do produto, ou de alternativas terapêuticas ou produtos usados para a mesma finalidade, devidamente registrados nesta Agência.**

Vale reiterar que o produto é adquirido pelo Ministério da Saúde somente para atendimento preconizado pela Portaria nº 1.115, de 19 de outubro de 2015, que aprova o Protocolo de Uso da Hidroxocobalamina na Intoxicação Aguda por Cianeto. Nos termos do documento encaminhado pelo MS (SEI 3065715), a Portaria nº 9, de 28 de janeiro de 2016, que tornou pública a decisão sobre a incorporação da hidroxocobalamina como fonte terapêutica, representou um marco, pois possibilitou uma alternativa terapêutica para as intoxicações de cianeto no Sistema Único de Saúde (SUS).

Ademais, em sua manifestação, assevera o MS que a estimativa é de que **"dois terços das vítimas de incêndios, nos quais houve inalação de fumaça, sejam devido a envenenamento por cianeto"** (grifo nosso). Aduz, ainda, que, **"no caso de intoxicações provocadas por substâncias de elevada toxicidade é indispensável o uso do antídoto, para o sucesso no tratamento, para além disso, diminui a intensidade do envenenamento, dispensa a necessidade de internação em Unidade de Terapia Intensiva, reduzindo o tempo de permanência hospitalar"** (grifo nosso).

Assim, entendo que ao presente pleito também se aplica o disposto no § 5º do art. 7º do Decreto nº 8.077, de 2013, visto que se trata de enfrentamento de situação que pode representar grave risco à saúde.

Diante do exposto, a aprovação do presente pleito em caráter excepcional apresenta uma relação **benefício/risco favorável e que atende ao interesse público.**

Não obstante, em caso de deferimento do pleito, o Ministério da Saúde deve atender a **todos os requisitos regulatórios/sanitários vigentes** necessários à internalização e utilização do produto no Brasil, bem como submeter o processo de importação para análise através de peticionamento nesta Agência, conforme Cartilha do Peticionamento de Licença de Importação por meio de LPCO de Comércio Exterior, disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/portos-aeroportos-e-fronteiras>, e incluir na aba "Documentos Anexados" da LPCO, a cópia do Ofício de autorização para importação em caráter

excepcional, ou informar o número do processo SEI de concessão da excepcionalidade.

Salienta-se, ainda, que, como o produto objeto da importação não é regularizado na Anvisa, não é possível atestar a sua qualidade, segurança e eficácia, ficando o Ministério da Saúde responsável por avaliar o benefício/risco da sua utilização no SUS, incluindo o monitoramento de quaisquer eventos adversos ou queixas técnicas.

Caberá também ao MS assegurar que orientações de uso, conservação, manuseio e dispensação sejam providas aos pacientes e profissionais/serviços de saúde, em língua portuguesa, conforme legislação sanitária vigente.

3. Voto

Considerando tratar-se de importação de produto para atendimento de programa de saúde pública; a missão da Anvisa e interesse da saúde pública; o impacto que o não fornecimento do produto poderia causar na saúde dos pacientes que dele necessitam; que na importação em caráter excepcional de produto sem registro é de responsabilidade do importador (MS) garantir a eficácia, segurança e qualidade do produto, inclusive o monitoramento do seu uso e o exercício da farmacovigilância e do controle de mercado; considerando ainda o disposto no § 5º do art. 7º do Decreto nº 8.077, **manifesto-me FAVORÁVEL** ao pleito e **voto pelo DEFERIMENTO do pedido.**

Ressalta-se que:

➤ O Ministério da Saúde é responsável por avaliar o benefício/risco da utilização do produto no Sistema Único de Saúde (SUS), incluindo o monitoramento de quaisquer eventos adversos ou queixas técnicas, devendo ainda atender a **todos os requisitos regulatórios/ sanitários vigentes** necessários à internalização e utilização do produto no Brasil.

➤ O deferimento do presente pleito excepcional **não isenta** o importador de preencher os demais requisitos estabelecidos pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 81, de 2008, para a liberação dos produtos importados.

➤ A importação do quantitativo total autorizado 1.000 caixas do medicamento hidroxocobalamina cloridrato 5g, pó líofilo para Injetável, c/ Kit p/ Infusão, via Contrato Administrativo nº 132/2024, poderá ser efetivada em remessa única ou fracionada, **até 30/08/2025.**

É o entendimento que submeto à apreciação da Diretoria Colegiada da Anvisa, por meio do circuito deliberativo.

Encaminhe-se à Secretaria-Geral da Diretoria Colegiada (SGCOL) para as providências de seu âmbito.

Após decisão final, comunique-se o Posto de Anuência de Importação de Medicamentos (PAFME/GCPAF/GGPAF) para os fins decorrentes, e oficie-se o Ministério da Saúde.

Rômison Rodrigues Mota
Diretor Presidente Substituto

Subsídios para a análise:

Gerência-Geral de Medicamentos - GGMed - 3013473
Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - GIMED/GGFIS - 3021802
Posto de Anuência de Importação de Medicamentos - PAFME/GCPAF/GGPAF - 3031448

Referências do MS:

NUP-MS 25000.189464/2023-81
NOTA TÉCNICA Nº 305/2024-CGAFME/DAF/SECTICS/MS 3065716
CONTRATO Nº 132/2024 3007690



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor(a)-Presidente Substituto(a)**, em 19/07/2024, às 09:51, 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 **3070338** e o código CRC **260808A5**.

Referência: Processo nº
25351.806666/2024-09

SEI nº 3070338