



VOTO Nº 62/2021/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.904013/2021-33

Abertura de Processo regulatório. Alteração da Resolução de Diretoria Colegiada RDC nº 283, de 17 de maio de 2019. Necessidade de prorrogação de prazo para adequação ao disposto em normativa. Urgência na apreciação da matéria que dispensa Consulta Pública e Análise de Impacto Regulatório.

Área responsável: GGFIS

Agenda Regulatória: Tema 7.9 - Metodologias de controle de qualidade, segurança e eficácia de medicamentos

Relator : Romison Rodrigues Mota

1. Relatório

Cuida-se de abertura de processo regulatório acerca de proposta de alteração da Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 283, de 17 de maio de 2019, que estabeleceu as regras para investigação, controle e eliminação de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em insumos farmacêuticos ativos (IFA) antagonistas do receptor de angiotensina II, definindo os requisitos mínimos necessários para investigar, quantificar e controlar a presença de contaminantes nitrosaminas.

Consta do processo regulatório o Formulário de Solicitação de Abertura de Processo Administrativo de Regulação (SEI 1396857), devidamente preenchido pela área técnica competente – a Gerência- Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS).

Também consta o Parecer Técnico (SEI 1397089) que tem como objetivo apresentar justificativas ao pedido de dispensa de Avaliação de Impacto Regulatório (AIR) e de realização de Consulta Pública (CP), nos termos da Portaria (PT) nº 162 de 12 de março de 2021, que traz novas diretrizes e procedimentos para a melhoria da qualidade regulatória na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Posicionaram-se favoravelmente ao processo a Procuradoria Federal junto à Anvisa (Procr/Anvisa), por meio do PARECER nº 00046/2021/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU (SEI nº 1396180), no que tange à juridicidade do conteúdo da Minuta de Resolução apresentada (SEI nº 1369352); e a Gerência de Processos Regulatórios (GPROR/GGREG), com registro de que o processo se encontra instruído com todos os documentos necessários à sua abertura, conforme disciplina a Portaria nº 162/2021 e a Orientação de Serviço nº 96, de 12 de março de 2021 (SEI 1401435).

Acrescenta ao relatório que para construção da proposta em tela também foram ouvidas as Associações representantes do Setor Produtivo em 26/02/2021 (1359718), o que se deu após o recebimento do documento Ofício Entidades PG 011/2021, de 11 de fevereiro de 2021 (SEI 1332049).

Superadas as etapas regulatórias e demonstrado cumprimento às suas boas práticas, conforme preceitos definidos em normativas específicas mencionadas, passo à discussão.

2. Análise

A publicação da RDC nº 283/2019, em 22/05/2019, teve como motivação a necessidade de se estabelecer regras sanitárias protetivas à população brasileira frente à comunicação, por parte da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), em meados de 2018, sobre a identificação da presença de impurezas da classe das nitrosaminas em insumos farmacêuticos ativos (IFAs).

Esses insumos são empregados em medicamentos contra a hipertensão arterial, conhecidos como "sartanas", a saber, a losartana, valsartana, candesartana, olmesartana e irbersartana.

Os contaminantes nitrosaminas, identificados como N-nitrosodimetilamina (NDMA), nitrosodietilamina (NDEA), N-nitrosodiisopropilamina e ácido N-nitroso-N-metila 4 amino butírico foram inicialmente encontrados em matérias-primas produzidas por uma empresa farmoquímica, com distribuição para vários países, incluindo o Brasil.

Considerando o potencial carcinogênico ou mutagênico das nitrosaminas, de acordo com classificação da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) e Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA) e, tendo em vista estarem relacionados a medicamentos empregados no tratamento de problema de saúde pública, qual seja, a hipertensão, a Anvisa viu a necessidade de se estabelecer o regramento para detecção e controle das impurezas "nitrosaminas" nesses medicamentos, de importância sistemática, de forma a evitar o uso de insumos contaminados no Brasil.

Assim, a RDC nº 283/2019 determinou aos fabricantes de medicamentos contendo IFAs antagonistas do receptor de angiotensina II ou "sartanas" a adoção de metodologias analíticas adequadas para pesquisa de nitrosaminas nos seus insumos, de forma a evidenciar que suas concentrações estivessem abaixo dos limites provisórios adotados para NDMA e NDEA, nos termos do que fora proposto pela Agência Americana *Food and Drug Administration* (FDA).

Para tanto, estabeleceu-se um período de transição para que as empresas buscassem as adequações às metodologias analíticas necessárias e aos novos processos de fabricação dos IFAs e medicamentos que se fizessem indispensáveis, na expectativa de eliminar a presença de nitrosaminas nos insumos ativos do mercado nacional.

Foi nesse sentido que o art. 9º da RDC previu que, após 2 (dois) anos da vigência da normativa, ou seja, a partir de maio de 2021, não mais será aceita a presença de nitrosaminas em IFA da classe dos antagonistas do receptor de angiotensina II em quantidade maior que 0,003 ppm (partes por milhão).

Considerando todos os esforços olvidados em favor da proteção da saúde pública, conforme contextualizado, é necessário memorar que a edição da RDC nº 283/2019 se deu diante dos fatos apresentados à época. Discussões vêm ocorrendo desde então e o entendimento apregoado no art. 9º vem apresentando questionamentos acerca do limite explicitado, o qual, embora a primeira vista pareça ser a opção ideal por ser a mais conservadora, não necessariamente se mostra factível.

Fato é que novas descobertas acerca desses contaminantes vêm surgindo, e em Outubro de 2020 a Anvisa viu a necessidade de instituir um Grupo de Trabalho (GT), por meio da Portaria nº 630, de 9 de outubro de 2020, com o objetivo de gerar informações para subsidiar uma proposta de revisão da RDC nº 283/2019, abrangendo inclusive outras categorias de produtos que, sabidamente, podem gerar os contaminantes nitrosaminas, a depender de sua rota de síntese.

Até a presente data, foram realizados 8 (oito) encontros remotos com diversos debates técnicos, cujas conclusões serão elencadas para proposição de um Guia Técnico para controle de nitrosaminas em medicamentos de uso humano, em complemento ao novo regulamento, a ser deliberado por esta Diretoria Colegiada.

Embora houvesse expectativa de finalização dos estudos antes do encerramento dos ciclos de adequação propostos na RDC nº 283/2019, o contexto de pandemia causado pelo novo coronavírus trouxe demandas inimagináveis e a conclusão das análises das informações do GT foi estabelecida para junho de 2021, ou seja, em data posterior ao prazo definido no art. 9º, que é maio de 2021.

Ademais, de acordo com a área técnica competente, GGFIS, o remate das avaliações poderá, inclusive estabelecer novos requisitos ao controle das nitrosaminas que não necessariamente aqueles definidos pela RDC nº 283/2019.

Isso posto, não me parece coerente a exigência ao atendimento do disposto no art. 9º sem o conhecimento pleno das conclusões técnicas que se apresentarão.

Não obstante, ao se debater sobre a segurança de uso dos insumos "sartanas" desde a edição da RDC nº 283/2019, é imprescindível destacar que as adequações para controle de nitrosaminas dispostas nos art. 4º e 5ª da RDC nº 283/2019 e que já se encontram em vigência fortaleceram a confiança no uso desses ativos. Fato é que os quesitos determinados pelos artigos exigem que todas as empresas fabricantes, importadoras e fracionadoras de insumos farmacêuticos; empresas fabricantes e importadoras de medicamentos; e farmácias com manipulação já devam possuir metodologia validada, ensaios de quantificação e especificações para liberação do IFA, conforme os limites descritos no anexo da norma. Isso reduz consideravelmente o risco de exposição aos contaminantes.

Além disso, as ações que estão em andamento, como o Programa de Monitoramento Analítico de Nitrosaminas em Medicamentos que envolvem a Anvisa e o INCQS/FIOCRUZ, com a realização de análises de orientação e/ou fiscais em amostras de IFAs e medicamentos disponibilizados pelos detentores ou apreendidas pelas autoridades sanitárias; o envio de laudos analíticos para subsidiar as tomadas de decisão; e a publicidade aos resultados analíticos geram ainda maior segurança no consumo das angiotensinas.

Ponderando as questões apresentadas, o contexto global de pandemia que impediu a conclusão dos trabalhos do GT de acordo com a cronologia disposta na RDC nº 283/2019, a segurança de uso dos IFAs conhecidos como "sartanas", gerada pelas ações de controle das nitrosaminas em curso, entendo ser viável a prorrogação da vigência do art.9º da referida RDC, o qual determina que não mais será aceita a presença de nitrosaminas em IFA da classe dos antagonistas do receptor de angiotensina II em quantidade maior que 0,003 ppm, até que se tenham conclusões substanciais que justifiquem a medida.

3. Voto

Diante do exposto **VOTO** pela abertura de processo administrativo de regulação e pela aprovação da alteração da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 283, de 17 de maio de 2019, para prorrogação da vigência dos termos estabelecidos no art. 9º **para 31/12/2021**.

É o voto que submeto à apreciação e deliberação desta Diretoria Colegiada.

ROMISON RODRIGUES MOTA
Diretor Substituto
Quarta Diretoria - Anvisa



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor Substituto**, em 15/04/2021, às 12:00, 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 **1388559** e o código CRC **3D54E044**.