

**VOTO Nº 113/2021/SEI/DIRE4/ANVISA**

Processo nº 25351.921764/2020-33

Abertura de Processo regulatório. Consulta Pública. Proposta de RDC que dispõe sobre avaliação de risco e controle de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) e medicamentos de uso humano. Urgência na apreciação da matéria que dispensa Análise de Impacto Regulatório.

Área responsável: GGFIS

Agenda Regulatória 2021-2023: Projeto 8.3 - Avaliação de risco e controle de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em medicamentos de uso humano

Relator: Romison Rodrigues Mota

1. Relatório

Cuida-se de abertura de processo regulatório e proposta de Consulta Pública (CP) acerca do estabelecimento de critérios para avaliação de risco e controle de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) e medicamentos de uso humano.

O tema está inserido na Agenda Regulatória 2021-2023, Projeto 8.3 - Avaliação de risco e controle de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em medicamentos de uso humano.

Consta do processo regulatório o Formulário de Solicitação de Abertura de Processo Administrativo de Regulação (1454338), devidamente preenchido pela área técnica competente – Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS), além de Parecer Técnico (1456962), que tem como objetivo apresentar justificativas ao pedido de dispensa de Avaliação de Impacto Regulatório (AIR), 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) .

Também constam as Atas de Reuniões do Grupo Técnico (GT) , estabelecido por meio da Portaria nº 630, de 9 de outubro de 2020 a fim de promover discussões técnicas e subsidiar a proposição regulatória sobre o tema, e Minuta de Consulta Pública (1465815).

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

É o relatório.

2. Análise

As nitrosaminas são compostos mutagênicos, genotóxicos e potencialmente carcinogênicos, que fazem parte do grupo denominado "Grupo de Preocupação"- *Cohort of Concern* - conforme classificação do Guia ICH M7 sobre "Avaliação e controle de impurezas reativas ao DNA (mutagênicas) em produtos farmacêuticos com objetivo de limitar o risco carcinogênico" (*Assessment*

and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk).

A investigação desses contaminantes em medicamentos de uso humano vem sendo intensificada desde 2018, quando agências reguladoras emitiram alertas em todo o mundo frente a constatação da presença de nitrosaminas acima dos níveis aceitáveis em medicamentos e insumos farmacêuticos ativos do grupo de medicamentos comumente denominados “sartanas” – os antagonistas dos receptores de angiotensina II, utilizados para controle da pressão arterial.

No mesmo período, no Brasil foram iniciadas ações de controle, que incluíram a realização de 30 (trinta) inspeções a empresas fabricantes entre os anos 2018 e 2019, totalizando 111 (cento e onze) medicamentos investigados, com consequente adoção de 31 (trinta e uma) medidas sanitárias que incluíram interdições, suspensões e recolhimentos de produtos.

Como parte dessas ações, a Anvisa publicou a Resolução de Diretoria Colegiada-RDC nº 283, de 17 de maio de 2019, que dispõe sobre investigação, controle e eliminação de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em antagonistas de receptor de angiotensina II.

Nesse cenário, após pesquisas, identificou-se que a fonte da contaminação desses medicamentos correspondia, principalmente, à presença de solventes em condições químicas que favorecem a formação de nitrosaminas.

Diante da situação apresentada para as “sartanas”, as principais agências reguladoras do mundo, incluindo a *Food and Drug Administration* (FDA), nos Estados Unidos da América (EUA) e *European Medicines Agency* (EMA), na Europa, juntamente com as empresas fabricantes de medicamentos, começaram a investigar a presença nitrosaminas acima de níveis aceitáveis em outras categorias medicamentos.

Desta feita, em 2019 e 2020 foi reportada a presença de nitrosaminas em medicamentos como nizatidina, ranitidina e metformina. Também foi evidenciada a possível formação de nitrosaminas a partir do material de embalagem primária contendo nitrocelulose.

No caso da ranitidina, o processo investigativo demonstrou que, diferentemente das sartanas, a formação de contaminantes não era necessariamente relacionada ao solvente, mas sim originária de uma degradação intermolecular que ocorre ao longo do armazenamento do produto e que é acelerada pelo armazenamento em temperaturas superiores à temperatura ambiente, levando à formação do composto N-nitrosodimetilamina (NDMA).

Nos meses seguintes à essa descoberta, diversos fabricantes do IFA ranitidina na Europa tiveram seus Certificados de Adequabilidade (*Certificate of Suitability* - CEP) revogados pelo *European Directorate for the Quality of Medicines* (EDQM), o que impediu a comercialização do insumo no mercado europeu e também no mercado brasileiro, o que se deu mediante a publicação de suspensões.

Em continuidade às investigações e ações de proteção, em junho e julho de 2020 a FDA apresentou comunicado à imprensa informando que diversas empresas solicitaram o recolhimento voluntário de medicamentos de liberação prolongada contendo o IFA cloridrato de metformina por ter sido identificada a presença do NDMA em níveis acima do aceitável.

Frente a esse fato, a Anvisa publicou o Edital de Chamamento nº 1, de 7 de janeiro de 2021, convocando as empresas a verificarem a presença de contaminantes NDMA em níveis acima do aceitável em IFAs metformina e medicamentos que o contenham. De acordo com relato da GGFIS, o conhecimento obtido a partir do Edital indica um possível aumento do nível de nitrosaminas nos medicamentos ao longo do tempo, possivelmente devido à uma reação entre o IFA e um excipiente utilizado em medicamentos de liberação prolongada.

Considerando o cenário de descobertas constantes sobre os contaminantes, a Anvisa entendeu ser necessária a instituição de um Grupo de Trabalho (GT) para levantamento e estudo das informações, a fim de subsidiar a elaboração de uma proposta regulatória sobre o tema. Assim, foi insituído o GT por meio da Portaria nº 630, de 9 de outubro de 2020, o qual conta com representantes do setor farmacêutico e de diversas áreas da Agência, com previsão para conclusão de suas atividades em junho de 2021.

Até a presente data, o GT realizou 14 (quatorze) encontros remotos, que resultaram na elaboração da Minuta de "Guia orientativo para a condução das análises de nitrosaminas", em fase final de revisão, e da Minuta de proposta de Resolução de Diretoria Colegiada (RDC), que tem por finalidade propor o estabelecimento das principais etapas, procedimentos e prazos para avaliação da presença de contaminantes nitrosaminas, em quantidades acima dos limites aceitáveis, em medicamentos acabados e respectivos IFAs.

A expectativa é de que o regramento seja estabelecido paulatinamente, permitindo às empresas a realização das avaliações de forma gradativa. Para tanto, a norma sugere que inicialmente seja realizada avaliação das informações dos produtos acabados e IFAs a fim de se identificar a possibilidade de formação dos contaminantes nitrosaminas, com o objetivo de classificação de risco do produto frente ao seu potencial de formação dos contaminantes mutagênicos.

Após esse processo, segue-se a etapa de adequação, com prazos que variam entre 9(nove) e 36(trinta e seis), a depender da categoria de risco atribuída ao produto ou insumo.

Destaco que os prazos apresentados na Minuta foram discutidos e harmonizados no âmbito do GT, que, ao contar com representantes do setor produtivo, considerou de suma importância a definição de um regramento escalonado, de forma a não trazer impactos de custos para as empresas de forma imediata, não deixando de cumprir ao mesmo tempo o papel da Agência de proteção à saúde frente a identificação de substâncias contaminantes nocivas à saúde, sendo o tema considerado de alta gravidade e para o qual outras Autoridades Sanitárias já vem adotando medidas de forma ativa.

A exemplo disso, cito a Agência Europeia (EMA) e a Agência Americana (FDA), que já publicaram, em setembro de 2019 e em setembro de 2020, respectivamente, Guias sobre o assunto, intitulados *Nitrosamine impurities in human medicinal products* e *Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs*, os quais devem ser seguidos por quaisquer empresas que pretendam comercializar medicamentos e insumos farmacêuticos na Europa e nos Estados Unidos da América.

Desse modo, temos hoje um cenário mundial de divergência regulatória, em que enquanto alguns países exigem a identificação dos contaminantes carcinogênicos nos medicamentos destinados ao consumo de sua população, outros, como ainda é o caso do Brasil, não estabeleceram a obrigatoriedade da avaliação das nitrosaminas, mas apenas sua recomendação, como é o caso do Brasil.

Dada a gravidade do problema, é urgente que a Anvisa adote abordagem semelhante à das referidas Agências para avaliação de risco da presença de nitrosaminas em todos os medicamentos, de forma a promover um mercado interno altamente regulado, a fim de evitar que insumos farmacêuticos ativos e medicamentos de qualidade inferior sejam destinados ao nosso país.

Por todas as informações apresentadas, resta claro que tal ação é imprescindível para proteção da população frente à real possibilidade de consumo de medicamentos com altos níveis de contaminantes, reconhecidamente carcinogênicos, e que em alguns casos, a exemplo das "sartanas" e metformina, se apresentaram em medicamentos de uso contínuo, o que resulta em considerável aumento da exposição.

Assim, considerando se tratar de tema urgente e amplamente debatido, apresento sugestão de dispensa de Avaliação de Impacto Regulatório (AIR), nos termos do art. 18 da Portaria nº 162 de 2021.

De forma complementar, ainda considerando o caráter urgente da proposta, sugiro a realização de Consulta Pública (CP) pelo período de 30 (trinta) dias, em conformidade com o previsto no parágrafo 1º do art. 43 da Portaria nº 162 de 2021, que prevê que "o período de Consulta Pública de que trata o caput poderá ser alterado em casos excepcionais de urgência devidamente motivados".

O prazo me parece adequado, uma vez que a minuta de RDC foi enviada ao setor produtivo em 06/04/2021, por meio do Ofício nº 7/2021/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (1395948), tendo sido inclusive enviadas contribuições ao texto, notadamente pelos entes Abifina, Abifisa, Alanac, Eurofarma, Grupo FarmaBrasil, Interfarma, Sindusfarma e Pró-Genéricos (conjunto), as quais podem ser consultadas no processo regulatório (documentos 1426494, 1426497, 1426500, 1426504, 1426506, 1426507, 1426510).

Destaco que tais dispensas foram justificadas pela GGFIS por meio do PARECER Nº 40/2021/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (1456962), tendo sido avaliadas pela Gerência de Processos Regulatórios (GPROR/GGREG), conforme DESPACHO Nº 178/2021/SEI/GPROR/GGREG/DIRE3/ANVISA (1461639).

Finalizo informando que a minuta proposta foi debatida pelo GT em reuniões realizadas em 30/04, 10/05 e 14/05/2021, conforme Atas de reuniões (documentos 1454302, 1454305, 1454308).

3. Voto

Diante do exposto, VOTO pela aprovação da abertura do processo regulatório com dispensa de Avaliação de Impacto Regulatório (AIR) conforme art. 18 da Portaria nº 162/2021 e pela aprovação da publicação de Consulta Pública, conforme Minuta de RDC (1465815) sobre avaliação de risco e controle de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) e medicamentos de uso humano, pelo período de 30(trinta) dias, considerando o caráter de urgência da proposta normativa.

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 27/05/2021, às 15:07, 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 **1463602** e o código CRC **21ACC1AA**.