

## VOTO Nº 44/2019/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.907000/2019-00

Proposta de RDC que estabelece regras para investigação, controle e eliminação de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em insumos farmacêuticos ativos (IFA) antagonistas do receptor de angiotensina II. A medida regulatória se aplica as empresas fabricantes, importadoras e fracionadoras de insumos farmacêuticos; empresas fabricantes e importadoras de medicamentos; e farmácias com manipulação.

Área responsável: GGFIS  
Agenda Regulatória: Não

Relator: Fernando Mendes Garcia Neto

### 1. **Relatório**

Trata-se de proposta de abertura de processo de regulação e aprovação de minuta de RDC que dispõe sobre investigação, controle e eliminação de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em antagonistas de receptor de angiotensina II.

Como já é de conhecimento de todos, em meados de 2018 a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), identificou a presença da impureza N-nitrosodimetilamina (NDMA) no princípio ativo valsartana produzido pela empresa chinesa Zhejiang Huahai Pharmaceuticals.

Diante disso, a Agência Europeia iniciou uma análise de todas as “sartanas” e com isso detectou também outras impurezas da mesma classe, chamadas nitrosaminas, tais como nitrosodietilamina, N-nitrosodiisopropilamina e ácido N-nitroso-N-metila 4 amino butírico.

Nesse interim, tanto a Anvisa quanto outras autoridades sanitárias internacionais iniciaram criteriosa avaliação do insumos farmacêutico ativo (IFA) e dos medicamentos contra a hipertensão arterial com princípios ativos do tipo “sartanas”, como a losartana, valsartana, candesartana, olmesartana e irbersartana.

Tem-se que a hipertensão é um problema de saúde pública e apesar das novas informações sobre a presença de nitrosaminas em medicamentos contendo “sartanas”, os mesmos são seguros e eficazes no controle da pressão arterial e na insuficiência cardíaca, reduzindo significativamente o risco de acidente vascular cerebral (AVC) ou derrame, e infarto do miocárdio.

Importante destacar, que a Anvisa tem trabalhado com, as empresas e os parceiros reguladores internacionais para determinar a causa raiz do problema e para verificar as ações apropriadas a serem tomadas, evitando que isso aconteça novamente, mantendo o perfil de segurança e eficácia dos medicamentos vendidos no mercado nacional.

Para equilibrar as medidas de proteção à saúde pública e manutenção ao acesso de medicamentos estratégicos para o tratamento da hipertensão, múltiplas ações foram executadas pela Anvisa. Desde julho de 2018, a agência vem tomando várias medidas para mitigar o risco sanitário aos brasileiros. Foram planejadas e executadas ações de fiscalização para avaliar a qualificação de fornecedores realizada pelas empresas, as rotas de síntese utilizadas, a possibilidade de formação de impurezas e a necessidade de estabelecimento de controles. Nesse sentido, destaco o programa de fiscalização implementado na GGFIS com apoio dessa Diretoria, derivando em uma ação conjunta da GGFIS e GGMed, que resultou na fiscalização de 29 (vinte e nove) empresas e 111 (cento e onze) medicamentos, ou seja, todas as empresas fabricantes e importadoras que comercializaram esses medicamentos em 2018 foram fiscalizadas.

De forma a impedir a entrada de insumos contaminados por essas nitrosaminas no Brasil, a Anvisa suspendeu a importação, manipulação, comercialização e uso de 14 (quatorze) IFA's, conforme informações disponíveis no portal da agência. As ações da GGFIS também alcançaram as distribuidoras desses IFAs e as farmácias com manipulação.

Além das ações de fiscalização e monitoramento do mercado, alinhando com as principais autoridades de referência (Agência Europeia de Medicamentos, Agência Americana de Medicamentos e Alimentos e Agência Canadense de Medicamentos) a Anvisa identificou a necessidade de medidas regulamentares adicionais que sejam capazes de estabelecer as estratégias para o controle e a eliminação das nitrosaminas.

Nesse contexto, apresento a essa colegiada a proposta de Resolução da Diretoria, processo SEI 25351.907000/2019-00, disponibilizado para todas as diretorias.

## 2. **Análise**

A presente proposta estabelece regras para investigação, controle e eliminação de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em insumos farmacêuticos ativos (IFA) antagonistas do receptor de angiotensina II. A medida regulatória em discussão se aplica as empresas fabricantes,

importadoras e fracionadoras de insumos farmacêuticos; empresas fabricantes e importadoras de medicamentos; e farmácias com manipulação.

A NDMA é uma substância classificada como provavelmente carcinogênica para humanos pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) e pela Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA). Ainda, a classe à qual a substância pertence (N-nitroso) integra um subgrupo de impurezas mutagênicas denominado *cohort of concern* pelo guia ICH M7, cujos limites devem ser mais restritivos do que aqueles normalmente aplicados a outras impurezas.

Destaco que as autoridades europeias calcularam que o risco de câncer associado ao consumo do medicamento é de 0,00017%, ou seja, a cada 6000 pessoas que tomaram o medicamento contaminado na dose máxima, todos os dias, por 5 (cinco) anos seguidos, 1 (uma) delas poderá desenvolver câncer por causa dessa contaminação.

Somos expostos diariamente a pequenas quantidades de nitrosaminas, pois elas estão presentes nos alimentos, na água, e na comida, por exemplo, em carnes processadas e defumadas. Elas também podem ser encontradas naturalmente em vegetais frescos. Essas pequenas quantidades são aceitáveis e não oferecem risco.

Entretanto, os medicamentos não devem trazer risco adicionais aos pacientes que o consomem, principalmente os de uso contínuo.

No cenário internacional, vale ressaltar que o FDA tem publicado atualizações periódicas em relação ao tema, incluindo: Métodos analíticos para detecção e quantificação de NDMA e NDEA; Resultados de análise fiscal de NDMA em comprimidos; Limites provisórios para NDMA e NDEA em antagonistas do receptor da angiotensina II, considerando a ingestão diária aceitável das impurezas e a dose máxima diária do medicamento.

Além disso, diversos recolhimentos relativos a “sartanas” tem ocorrido nos EUA, a maioria deles, porém de forma voluntária por parte das empresas.

A Agência Europeia de Medicamentos tem atuado de forma centralizada em algumas iniciativas, incluindo: Diretrizes para revisão do processo de fabricação de antagonistas do receptor da angiotensina II para evitar a presença de nitrosaminas, que determina que fabricantes de antagonistas do receptor da angiotensina II revisem o processo de fabricação dos IFAs, de forma a evitar a formação de nitrosaminas.

Importante citar que as autoridades regulatórias de outras regiões, como Canadá, Austrália e Singapura têm realizado ações de vigilância sanitária, com recolhimentos de medicamentos, baseando-se, por vezes, em dados/decisões de outras autoridades. Tal situação, foi mais uma oportunidade para a constatação da importância da convergência, da rápida troca de informações e das ações integradas entre as autoridades, como estratégia de otimização dos recursos e eficiência da atuação regulatória para fins da proteção à saúde.

Diante dos cenários internacional e do Brasil, as áreas técnicas da Anvisa concluíram que as ações tomadas pela Agência até o momento, apesar de contundentes, não são suficientes para assegurar um controle sanitário adequado.

Assim propuseram que esta Agência adote uma estratégia equivalente à do Comitê de Medicamentos de Uso Humano da Agência Europeia de Medicamentos a fim de assegurar a segurança de medicamentos contendo antagonistas do receptor da angiotensina II. Nessa lógica, seria solicitado aos fabricantes de medicamento contendo “sartantas” - bem como aos fabricantes de insumos, fracionadoras, importadoras, e farmácias de manipulação - um controle

na ponta, de forma que estes comprovem que os IFAs utilizados na fabricação de seus produtos estão dentro das especificações para nitrosaminas.

A forma proposta para a execução dessa estratégia é a publicação de RDC que contenha as seguintes obrigações aos fabricantes de medicamentos:

- Adoção de metodologia analítica adequada para pesquisa de nitrosaminas no IFA;
- Adoção dos limites provisórios abaixo para NDMA e NDEA em antagonistas do receptor da angiotensina II (os limites provisórios foram propostos e divulgados pelo FDA);
- Estabelecimento de período de transição para adequação do processo de fabricação de antagonistas do receptor da angiotensina II, de modo que seja eliminada a presença de nitrosaminas nos IFAs do mercado nacional;

Diante da proposta das áreas técnicas e do risco do risco sanitário presente na situação, a proposta não seguiu o fluxo regulatório desta Agência. O rito proposto e acatado por essa relatoria encontra respaldo na avaliação da nossa Douta Procuradoria, a qual subescrevo trechos do PARECER nº 45/2019/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU:

*“ A situação sanitária presente nestes autos se coloca dentre aquelas nas quais a intervenção desta autarquia especial, por sua finalidade e competências, deve ser objetivada e concretizada de modo imediato e concreto para minimização - quiça eliminação - dos riscos de agravos à saúde. 11. Do § 1º, do art. 6º, da Lei. 8.080, de 1990, nasce o norte e a matriz estruturante da Vigilância Sanitária, como segue:*

*. " § 1º Entende-se por vigilância sanitária um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde,*

*Daí porque em linha sistêmica e de coerência normativa com a regra estruturante da ANVISA - Lei nº 9.782, de 1990, definiu como sua finalidade institucional " ... promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e de fronteiras." ( art. 6º ).*

*Logo, em decorrência dos valores que inspiram e condicionam as regras acima indigitadas as situações emergências e de risco sanitário alto têm o condão e a força jurídica necessária para relativizar e, por efeito, acelerar o processo administrativo de construção de ato administrativo com carga normativa, como sói ser o instrumento da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC.*

*Neste giro, o atalhamento proposto pela GGFIS quando disse: " Dada a gravidade do problema, e da necessidade de ação ágil por parte da Agência, propõe-se a dispensa da realização de consulta pública e análise de impacto regulatório " ( SEI nº 0563432 ), encontra amparo e sustentação jurídico-legal."*

A fim de suprir a ausência de consulta pública, a Quarta Diretoria realizou reunião com o setor, para a apresentação do tema e da proposta normativa, bem como a avaliação conjunta do contexto sanitário

O principal encaminhamento dessa reunião foi que as associações em prazo determinado enviassem as contribuições para a minuta de RDC.

Todas as propostas e sugestões enviadas foram avaliadas em conjunto pela GGFIS e GGMed.

Dessa avaliação, vale citar que os prazos previstos na norma para o controle de nitrosaminas estão em consonância com os prazos internacionais e o compromisso desta Agência com a população do país, que não admite utilizar medicamentos com impurezas potencialmente carcinogênicas, isto é, a finalidade terapêutica não é justificativa para alongar os prazos regulatórios.

Importante contextualizar que existem empresas que já estão realizando as determinações previstas nesta proposta de Resolução, bem como vem adotando os referidos testes para avaliação do seu IFA. Ademais, para fins de facilitar a adequação das empresas, essa proposta traz a inovação para que seja aceita a metodologia analítica publicada pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), pela Agência Americana de Medicamentos e Alimentos (FDA) e Agência Canadense de Medicamentos (Health Canada).

A Procuradoria Federal junto à Anvisa concluiu “que estão atendidos os requisitos formais e materiais para expedição do ato normativo na espécie, pelo que se opina pelo prosseguimento da marcha procedimental para a apreciação da proposta de RDC pelo Colegiado Dirigente, indicando, entretanto, avaliação das sugestões assinaladas nesta manifestação.” Na oportunidade, informo que todas as sugestões do parecer da Procuradoria foram acatadas.

Concluído o rito sumaríssimo – inevitável ao caso – à submissão da RDC, ênfase, as dignas postura e agilidade empreendida por nossa Procuradoria, que com destacada sensatez, precisão e em tempo recorde, promoveu uma indispensável interpretação jurídica, em flagrante benefício de nossa população, porque dirigida primordialmente aos riscos sanitários presentes no caso.

Antes de prosseguir, não poderia deixar de mencionar o primoroso trabalho em conjunto realizado por toda a equipe técnica envolvida, que resultou nas ações aqui mencionadas, na responsável divulgação e na proposta dessa minuta.

As ações integradas da GGFIS, da GGMed e da Ascom possibilitaram uma ampla e responsável divulgação do tema para população brasileira.

Agradeço também o apoio e comprometimento do setor ao contribuir no presente processo regulatório. Acredito no compromisso das empresas farmacêuticas para garantir a manutenção dos parâmetros de qualidade, segurança e eficácia do medicamento disponibilizado a população brasileira. Em termos gerais, a empresa deve ter uma abordagem efetiva no gerenciamento de risco, proporcionar de forma proativa a identificação e realizar os controles para evitar os potenciais problemas na qualidade durante a fabricação do insumo farmacêutico e do medicamento, sendo capaz de fornecer a Anvisa adequada garantia quanto a qualidade do seu medicamento.

Não menos importante, agradeço aos demais Diretores que entenderam e favoreceram a rápida atuação da Anvisa.

### 3. **Voto**

Diante do exposto, VOTO PELA APROVAÇÃO da proposta de abertura de processo de

regulação e aprovação de minuta de RDC que dispõe sobre investigação, controle e eliminação de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em antagonistas de receptor de angiotensina II.



Documento assinado eletronicamente por **Fernando Mendes Garcia Neto, Diretor**, em 16/05/2019, às 12:36, 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](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 **0587404** e o código CRC **2AB0B860**.

Referência: Processo nº 25351.907000/2019-00

SEI nº 0587404