

## **VOTO Nº 55/2022/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processo nº 25351.921764/2020-33

Analisa a proposta de Resolução de Diretoria Colegiada que dispõe sobre avaliação de risco e controle de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) e medicamentos de uso humano.

Área responsável: GIMED/GGFIS

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

Relatora: Meiruze Sousa Freitas

### **1. Relatório**

Cuida-se de Proposta de Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) que dispõe sobre 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 Relatório de análise de contribuições da CP 1050 e outras informações (SEI nº 1774968), 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.

Em 06 de julho de 2021, foi publicado o Guia 50/2021, versão 01, que trata do Controle de Nitrosaminas em Insumos Farmacêuticos Ativos e Medicamentos. O Guia recebeu contribuições de 13 de julho de 2021 a 19 de setembro de 2021, as quais estão publicizadas no portal da Anvisa.

A RDC 283, de 17 de maio de 2019, dispôs sobre a investigação, controle e eliminação de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em antagonistas de receptor de angiotensina II. Esta RDC foi alterada pela RDC 593, em 23 de dezembro de 2021.

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 Agência Norte Americanas (*Food and Drug Administration*- FDA) e a Agência Europeia (*European Medicines Agency* -EMA), 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 Diretório Europeu de Qualidade em Medicamentos (*European Directorate for the Quality of Medicines* - EDQM), o que impediu a comercialização do insumo no mercado europeu. Tais proibições também ocorreram no mercado brasileiro, o que se deu mediante a publicação de suspensões cautelares.

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 instituído um 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.

É importante esclarecer ainda que o GT conta com a participação de três associações representativas do setor regulado como membros titulares e que todas as solicitações quanto aos prazos apresentadas foram intensamente debatidas, levando em consideração os resultados de uma pesquisa realizada com 30 empresas, a complexidade do assunto, o número de produtos no portfólio, o tempo demandado para a criteriosa avaliação multidisciplinar, a compra de padrões, o desenvolvimento de métodos e as validações para os testes confirmatórios.

O Guia 50/2021 representou um significativo marco para orientar o setor no processo de manutenção da qualidade dos produtos farmacêuticos, não obstante, após discussão no GT e com as áreas envolvidas, entendeu-se como opção mais eficaz do ponto de vista regulatório, a instituição de obrigatoriedade da avaliação de risco e controle de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas por meio de publicação de RDC, de forma que todos os envolvidos na fabricação e distribuição de IFAs e medicamentos tenham conhecimento e controle de tais impurezas em todos os medicamentos disponibilizados à população brasileira. Esta RDC buscará regulamentar exclusivamente as etapas, os fluxos de peticionamento e os prazos para a condução das análises de nitrosaminas em todos os medicamentos de uso humano.

Almeja-se que a proposta de regulamentação seja implementada de forma paulatina, em etapas, contendo prazos condizentes para que o custo não seja imediato, conforme o risco atribuído para cada produto do portfólio da empresa a saber:

Art. 14 As empresas devem se adequar e atender aos requisitos dispostos nesta Resolução, no prazo de:

I - até 1º de março de 2023, para avaliação de risco dos produtos classificados como risco “muito alto”;

II - até 1º de junho de 2023, para avaliação de risco dos produtos classificados como risco “alto”;

III - até 2 de junho de 2025, para avaliação de risco de todos os demais produtos do portfólio da empresa; e

IV - até 36 (trinta e seis) meses, a partir da conclusão da avaliação de risco, para realização dos testes confirmatórios e protocolo dos peticionamentos de alterações pós-registro necessários.

Não obstante a isso, não se espera que seja necessário investimento em tecnologias inovadoras, mas sim, a ampliação das atividades já ordinariamente conduzidas, considerando a atual regulamentação, tais como: a contratação de mais profissionais para a análise de rota de síntese, avaliação toxicológica e a aquisição de insumos de laboratório

(padrões e colunas cromatográficas).

Entende-se que o problema regulatório está bem definido e as alternativas regulatórias também foram densamente analisadas e comparadas, concluindo pela necessidade de se continuar regulamentando as etapas e prazos por uma RDC (aqui proposta), complementada por um Guia (já publicado) contendo as diretrizes e recomendações técnicas sobre as possíveis abordagens a serem adotadas. O objetivo é agir de maneira proativa, de forma a prevenir os riscos envolvidos e não somente a condução de ações de mitigação dos danos, com ações sanitárias de pós-mercado.

Em linhas gerais a proposta de intervenção regulatória objetiva:

1. Avaliação do risco da presença de nitrosaminas em todos os medicamentos do mercado brasileiro;
2. Desenvolvimento de métodos analíticos sensíveis e seletivos para pesquisa de nitrosaminas;
3. Realização de ensaios de quantificação nos produtos com risco identificado;
4. Estabelecimento de período de transição com escalonamento de prazos a depender do risco estimado, conforme proposição das associações e aprovação do GT, e
5. Proposição de fluxo administrativo de peticionamento quando alterações de registro e pós-registro forem necessárias.

Registre-se a importância do constante monitoramento da efetividade da implementação da norma por meio de ações de fiscalização, a qualquer momento e sem aviso prévio, e pelo Programa especial de monitoramento analítico de nitrosaminas em medicamentos já em andamento. Além disso, a implementação e o acompanhamento do cumprimento dos prazos poderão ser verificados durante inspeções de CBPF que já ocorrem regularmente e nas auditorias de processos de registro.

Em função da dispensa de realização de AIR, a Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos (GIMED) assumiu o compromisso de realização de Monitoramento e Avaliação de Resultado Regulatório (M&ARR) para o ato normativo correspondente, conforme disposto no art. 19, inciso I, da Portaria nº 162, de 12/03/2021.

Destaco que os prazos apresentados na Minuta foram discutidos no âmbito do GT, buscando um equilíbrio entre a capacidade operacional das empresas e o inafastável papel da Agência de proteção à saúde pública.

Ressalte-se que o tema tem alta relevância regulatória e já vem sendo tratado por outras Autoridades Sanitárias. 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, os quais devem ser seguidos por todas as empresas que pretendam comercializar medicamentos e insumos farmacêuticos na Europa e nos Estados Unidos da América.

Desse modo, destaco que hoje há 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 ainda não estabeleceram a obrigatoriedade da avaliação das nitrosaminas, mas apenas sua recomendação, como é o caso do Brasil, situação que pretendemos sanar nesta oportunidade.

A adoção de uma abordagem semelhante à de Agências Reguladoras de

referência promoverá o estabelecimento de um mercado interno altamente regulado, evitando-se assim que insumos farmacêuticos ativos e medicamentos de qualidade inferior sejam destinados ao nosso país.

Informo que a proposta foi apresentada ao setor farmacêutico em reunião virtual que contou com mais de 450 participantes. Sequencialmente, foi oportunizado às entidades representativas a apresentação de contribuições à proposta. Todas as contribuições recebidas foram apreciadas e consideradas pela GIMED/GGFIS para a elaboração da proposta aqui submetida.

Adicionalmente, a proposta foi submetida à apreciação jurídica da Procuradoria Federal junto à Anvisa, que se manifestou nos termos do Parecer n. 00095/2022/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU (SEI nº 1836775):

#### CONCLUSÃO

37. Ante o exposto, conclui-se que há suporte jurídico para o prosseguimento da marcha processual regulatória, desde que observadas as ressalvas e recomendações feitas no corpo deste Parecer.

As observações, ressalvas e recomendações do consultivo jurídico foram avaliadas pela unidade organizacional condutora do processo regulatório e as determinações foram incorporadas na versão aqui apresentada.

Por todas as informações apresentadas, sigo para o meu Voto.

### 3. Voto

Diante do exposto, Voto pela Aprovação de Resolução de Diretoria Colegiada que dispõe sobre avaliação de risco e controle de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) e medicamentos de uso humano.

Sendo este o meu voto que submeto a apreciação e deliberação pela Diretoria Colegiada.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 27/04/2022, às 17:50, 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](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 **1854684** e o código CRC **5BC37454**.