

Of. 1227/2016-CG/GADIP/ANVISA

Brasília, 09 setembro de 2016.

A Sua Excelência o Senhor
Vereador Fábio Gavasso
Presidente da Câmara Municipal de Sorriso
Av. Porto Alegre, 2615, Centro
78890-000 - Sorriso/ MT

Assunto: Resposta ao Of. nº 225/2016 - GP/SEC - Requerimento nº 065/2016.

Senhor Presidente,

De ordem e em atenção ao Ofício nº 225/2016 - GP/SEC, de 15 de março de 2016, que trata do Requerimento nº 065/2016, de autoria de vereadores da Câmara Municipal de Sorriso, encaminho a Nota Técnica nº 273/2016/GGMED/DIARE/ANVISA, elaborada pela Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, área técnica desta Agência a que o tema está afeto.

Atenciosamente,



LEONARDO BATISTA PAIVA
Chefe de Gabinete

NOTA TÉCNICA Nº 273/2016 – GGMed/ANVISA

Referência:	Requerimento nº 65, de 2016.
Autor:	Vereador Fábio Gavasso, Câmara Municipal de Sorriso MT.
Ementa:	Liberação da fosfoetanolamina sintética
Data:	01/08/2016

1. Apresentamos a seguir, informações atualizadas sobre a substância fosfoetanolamina sintética.

Informações relevantes sobre a fosfoetanolamina sintética.

2. A substância fosfoetanolamina sintética ganhou notoriedade quando, por meio de divulgação em redes sociais, passou a ser alardeada como “cura do câncer”, que estaria sendo “testada há décadas” por equipe de pesquisadores do Instituto de Química da Universidade de São Paulo – IQ/USP, no campus na cidade de São Carlos (SP).
3. A constatação de que tal substância estaria sendo fabricada e distribuída, ainda que de forma gratuita, sem o necessário registro sanitário, estudos clínicos que comprovassem sua eficácia ou que a equipe de pesquisa aderisse às Boas Práticas de Fabricação e Controle levou a proibição de sua distribuição por decisão do Presidente do Tribunal de Justiça de São Paulo – TJSP.

Do Registro Sanitário.

4. O registro sanitário de medicamentos no Brasil, assim como outros produtos de interesse para a saúde (cosméticos, saneantes, produtos para saúde, alimentos, dentre outros) obedece às disposições da Lei nº. 6.360¹, de 1976.
5. Por sua vez, na definição da Lei nº 5.991², de 1973, o **medicamento** é todo produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. Assim, qualquer produto, independentemente da natureza (vegetal, animal, mineral ou sintética), para o qual se fizerem alegações terapêuticas deve ser considerado medicamento e requer registro junto à Anvisa para ser fabricado e comercializado.
6. Desde 1999, com a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e a determinação de suas competências por meio da Lei nº 9.782³, de 26 de janeiro de 1999, essa atividade tornou-se responsabilidade da agência. Logo, para que um medicamento venha a ser registrado e comercializado, é necessário que a Anvisa

¹ http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L6360.htm

² http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L5991.htm

³ http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9782.htm

comprovem que os benefícios superam os riscos. A fim de prevenir reações deletérias e mitigar perigos inerentes à utilização de tais produtos, é necessário que o medicamento seja de boa qualidade, seguro, eficaz e que seja usado de forma racional.

10. Em linhas gerais, durante a pesquisa clínica de Fase I avaliam-se a segurança e a toxicidade do produto em humanos, realizada, na maioria das vezes, em voluntários saudáveis. Na Fase II, inicia-se a pesquisa a fim de apurar a eficácia do medicamento contra a doença, ou seja, se ele funciona adequadamente no tratamento de determinada doença, e também são obtidas informações mais detalhadas sobre a toxicidade.

11. Apenas se lograr bons resultados nestas etapas precedentes é que o medicamento será submetido a um estudo clínico Fase III. Essa fase envolve um número muito maior de pacientes, sendo geralmente feita em vários centros de pesquisa, em diferentes países. Somente após a conclusão de todas essas etapas poderá o medicamento ser submetido à agência reguladora para fins de concessão de registro.

12. Por fim, realizam-se os estudos Fase IV de modo a asseverar que os resultados obtidos na etapa anterior (Fase III) são aplicáveis em uma grande parte da população doente. Nessa fase, o medicamento já foi aprovado para ser comercializado.

13. Dados de segurança pré-clínicos podem ser obtidos durante o desenvolvimento do medicamento por Modelos *in silico* (simulação computacional), sistemas *in vitro* (cultura de células), ensaios *ex vivo* (e.g. isolamento de um órgão), ou em modelos animais apropriados.

14. Cabe esclarecer que são necessários os seguintes Estudos Pré-Clinicos antes da condução das Fases Clínicas I-III:

Fase I: segurança farmacológica (Sistema nervoso central, sistema cardiovascular, sistema respiratório); toxicidade aguda; genotoxicidade inicial; toxicidade reprodutiva inicial; tolerância local; farmacocinéticos.

Fases II / III: genotoxicidade completos; toxicidade reprodutiva completa (machos e fêmeas); toxicidade em doses repetidas (extensão); extensão dos estudos farmacocinéticos.

Fase III: drogas para uso crônico; toxicidade crônica (roedores e não roedores); carcinogenicidade; estudos adicionais específicos (alertas).

15. Para a realização desses estudos é necessário observar os seguintes pontos:

Ensaio Clínico – Fase I.

- Objetivos: dados farmacocinéticos; dados farmacodinâmicos; perfil de eventos adversos; estabelecer dose para a atividade farmacodinâmica e/ou toxicológica.
- Participantes: voluntários sadios (exceto para drogas tóxicas).
- Observações: dose inicial baseada em estudos com animais.

21. Em outras palavras, os efeitos da fosfoetanolamina sintética são totalmente desconhecidos. Incumbe alertar que todos os tipos de tratamentos devem ser fundamentados em resultados de estudos conduzidos segundo protocolos rigorosos, de acordo com a rigidez própria do método científico.
22. A descoberta de novos medicamentos está relacionada às inovações científicas e tecnológicas. O processo de pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos é altamente complexo, sendo necessariamente longo o tempo decorrido entre a síntese de uma substância inédita em laboratório e a sua disponibilização, com fins terapêuticos, à sociedade.
23. As terapias inovadoras desenvolvidas por pesquisadores renovam a esperança de pacientes e a Anvisa atua comprometida em promover, no âmbito de suas atribuições, o acesso a novas terapias. Não obstante, é essencial que a agência receba a solicitação de registro ou, neste caso, a solicitação de pesquisa clínica substanciada com a necessária documentação que aponte as evidências de eficácia, efetividade, eficiência, inocuidade e qualidade.
24. Como adendo, é fundamental esclarecer que o comércio e a dispensação de medicamentos é privativo de farmácias, drogarias e postos de medicamentos, observadas as definições estampadas na Lei nº 5.991/1973.

Fornecimento de fosfoetanolamina sintética.

25. Quanto ao fornecimento de medicamentos, cabe esclarecer que a Anvisa não tem competência legal para disponibilizar medicamentos diretamente à população podendo, contudo, ser vista como espaço de intervenção do Estado para adequar o sistema produtivo de bens e serviços de interesse sanitário, bem como os ambientes, às demandas sociais de saúde – para indivíduos e para a coletividade – e às necessidades do sistema de saúde, cabendo à agência o papel de eliminar ou minimizar os riscos relacionados com a produção, circulação e consumo de produtos e serviços mediante o desempenho das atribuições estabelecidas pela Lei n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e suas posteriores alterações.
26. O Sistema Único de Saúde – SUS foi instituído pela Constituição Federal de 1988, é um sistema regionalizado e hierarquizado de abrangência nacional, formado pelo conjunto de todas as ações e serviços de saúde prestados por órgãos e instituições públicas federais, estaduais e municipais, da administração direta e indireta e das fundações mantidas pelo Poder Público.
27. Nesse diapasão, vale destacar que a Lei Orgânica da Saúde (Lei n.º 8.080⁴, de 19 de setembro de 1990) aponta o Ministério da Saúde como gestor do SUS

⁴ http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm



"Art. 19-q. A incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS.

§ 2º O relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS levará em consideração, necessariamente:

I - as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo, acatadas pelo órgão competente para o registro ou a autorização de uso"

"Art. 19-t. São vedados, em todas as esferas de gestão do SUS:

I - o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento, produto e procedimento clínico ou cirúrgico experimental, ou de uso não autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA;

II - a dispensação, o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento e produto, nacional ou importado, sem registro na ANVISA."

31. Cabe-nos pontuar que Anvisa é autoridade regulatória investida do poder-dever de regulamentar, monitorar e fiscalizar a produção, comercialização e utilização dos medicamentos, atuando de forma convergente com as melhores referências internacionais, de modo a fortalecer os padrões regulatórios e de garantia de qualidade. Assim fazendo, contribui para que todos os medicamentos tenham qualidade, segurança e eficácia garantidas, promovendo seu emprego terapêuticamente correto e custo-efetivo por profissionais de saúde e usuários.

Programas assistenciais regulamentados pela Anvisa.

32. A Anvisa regulamentou três tipos de programas assistenciais por meio da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 38, de 2013, que permitem o uso de medicamentos ainda em fase experimental, nos quais a fosfoetanolamina sintética poderia em teoria ser enquadrada, quais sejam:

- Programa de acesso expandido: programa de disponibilização de medicamento novo, promissor, ainda sem registro na Anvisa ou não disponível comercialmente no país, que esteja em estudo de fase III em desenvolvimento ou concluído, destinado a um grupo de pacientes portadores de doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados.
- Programa de uso compassivo: disponibilização de medicamento novo promissor, para uso pessoal de pacientes e não participantes de programa de acesso expandido ou de pesquisa clínica, ainda sem registro na Anvisa, que esteja em processo de desenvolvimento clínico, destinado a pacientes portadores de doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados no país. Da mesma forma, não há em curso qualquer avaliação de projetos contendo a fosfoetanolamina, para programas assistenciais como uso compassivo e acesso expandido.

39. Com o intuito de avaliar o potencial antineoplásico da substância, o Ministério da Saúde, por meio da Portaria nº 1.767⁶, de 29 de outubro de 2015, instituiu um Grupo de Trabalho (GT) para apoiar as etapas necessárias ao desenvolvimento clínico da fosfoetanolamina. A etapa de realização de ensaios clínicos contará com o apoio da Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Câncer (RNPCC), instituída nos termos da Portaria no 192/GM/MS, de 31 de janeiro de 2014. O GT tinha prazo máximo de 60 (sessenta) dias, a partir da data de publicação da Portaria, para apresentar relatório final das atividades realizadas ao Ministro da Saúde.

40. Em paralelo ao GT do Ministério da Saúde sobre a fosfoetanolamina, o Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação – MCTI aprovou a destinação do montante de até R\$ 10 milhões para a realização de estudos pré-clínicos sobre a molécula.

O Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI) lançou um site sobre os estudos realizados com a fosfoetanolamina (FOS) para determinar a segurança e a eficácia da substância no tratamento do câncer. Pelo site é possível acompanhar as etapas das pesquisas desenvolvidas pelos institutos credenciados para conduzir os estudos, além dos relatórios do Grupo de Trabalho (GT) instituído pelo Ministério da Saúde, no ano passado.

O GT foi criado a partir da ampla repercussão da distribuição da fosfoetanolamina para fins terapêuticos no tratamento do câncer pelo Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo (IQSC/USP). Além do Ministério da Saúde, participam do Grupo de Trabalho representantes do MCTI, Instituto Nacional do Câncer (Inca), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e pesquisadores responsáveis pelo pedido de patente da FOS no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI).

Prestação de contas

Relatório de Atividades do Grupo de Trabalho sobre a Fosfoetanolamina, publicado no site, cita o repasse de R\$ 2 milhões pelo MCTI para três laboratórios credenciados financiarem as etapas iniciais das pesquisas. São eles o Centro de Inovação e Ensaios Pré-clínicos (CIEnP), de Florianópolis (SC), o Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará (NPDM/UFC) e o Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias da Universidade Federal do Rio de Janeiro (LASSBio/UFRJ). No total, o MCTI vai investir, em três anos, R\$ 10 milhões nos estudos da fosfoetanolamina.

De acordo com o documento, os laboratórios selecionados possuem infraestrutura de "padrão internacional e estão capacitados para desenvolver pesquisas em conformidade com os critérios estabelecidos pelas principais agências regulatórias internacionais".

Desde a criação do GT, cinco reuniões foram realizadas para discutir um plano de ação envolvendo as etapas de síntese, estudos pré-clínicos e ensaios clínicos com a FOS. Um cronograma foi definido para a conclusão de 80% dos estudos

⁶ Diário Oficial da União, nº 208, Seção 1, p. 43-4, 30/11/2015.



44. Em março de 2016, o MCTI disponibilizou 5 relatórios versando sobre diversos aspectos das pesquisas envolvendo a fosfoetanolamina sintética.

45. De acordo com o sumário executivo do Relatório de identificação, caracterização e síntese dos componentes das cápsulas de fosfoetanolamina (FOS)⁹, conduzido pelos Prof. Dr. Eliezer J. Barreiro (LASSBio/ICB-UFRJ) e Luiz Carlos Dias, foram realizadas análises quanto aos componentes químicos presentes em 60 cápsulas de FOS oriundas do IQSC/USP, no Laboratório de Química Orgânica Sintética – LQOS do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas – Unicamp.

46. De 16 cápsulas abertas e pesadas individualmente verificou-se valores de 233 a 369 mg, com uma média de 323,3 mg e desvio-padrão de 36,5 mg, valor este distante daquele informado pela rotulagem do produto, a saber, 500 mg.

47. Foram identificados os seguintes componentes por ressonância magnética nuclear – RMN de Hidrogênio-1, de carbono-13 e de fósforo-31:

- Fosfoetanolamina (forma de sal associada ao sal de monoetanolamina), representando 32,2% do conteúdo (com cerca de 6,2% associado à ions metálicos).
- Fosfobisetanolamina (sal), representando 3,9% do conteúdo analisado.
- Monoetanolamina protonada, representando 18,2% da massa da amostra.
- Água, representando 7,2% da massa.
- Componentes inorgânicos diversos: 34,9% de fosfatos de cálcio, magnésio, ferro, manganês, alumínio, zinco e bário; e 3,6% de pirofosfatos de cálcio, magnésio, ferro, manganês, alumínio, zinco e bário.

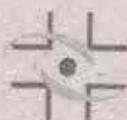
48. Um segundo relatório divulgado pelo MCTI foi elaborado pelo Laboratório de Oncologia Experimental – LOE do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará¹⁰, avaliou o potencial citotóxico *in vitro* da Fosfoetanolamina Sintética (FS) e da Fosfoetanolamina Sintética Nanoencapsulada (FSNE), sob a responsabilidade do Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho.

49. O objetivo deste estudo foi verificar o potencial antiproliferativo *in vitro* da FS e da FSNE frente a três linhagens de células tumorais (HCT-116, PC-3 e SF-295) e duas linhagens de células não tumorais (L-929 e CMSP), além de verificar o potencial hemolítico destes compostos.

50. Por meio do protocolo empregado, concluiu-se que os compostos FS e FSNE testados não são considerados citotóxicos, visto que apresentam valores de Concentração Inibitória – CI₅₀ que variaram de 8,6 a 75,9 mM. O composto nanoencapsulado apresentou seletividade para células tumorais, contudo. Foi sugerido que testes adicionais *in vivo* fossem realizados para verificação da atividade

⁹ http://www.mcti.gov.br/documents/10179/1274125/Relatorio+Executivo_FOSFOETANOLAMINA_09_03_2016.pdf?da502385-c491-4eb9-9b6c-8ea272d00c35

¹⁰ http://www.mcti.gov.br/documents/10179/1274125/Relat%C3%B3rio+CI50_Fosfoetanolamina.pdf?c42404cc-3990-4c63-8200-3263a19cd5db



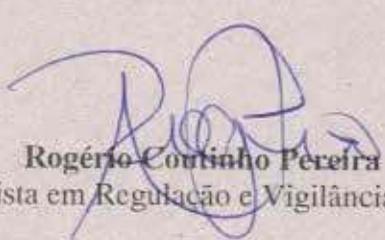
56. Os resultados obtidos neste estudo demonstram que, nas condições nas quais foram realizadas o teste e nas concentrações utilizadas, a substância teste fosfoetanolamina (IOSC/USP) não apresentou atividade mutagênica quando avaliada no teste de mutação reversa em bactérias *Salmonella typhimurium*, na ausência ou presença de ativação metabólica.
57. A Anvisa reitera sua profunda preocupação em relação à Lei nº 13.269, que libera a produção e comercialização da substância fosfoetanolamina, mesmo sem esse produto ter realizado os estudos clínicos capazes de comprovar sua eficácia e segurança e de não ter sido registrado na Agência, como todos os medicamentos em uso no País precisam ser. Essa exceção, concedida pela Lei nº 13.269, abre perigoso precedente porque afronta o sistema regulatório em vigor, que foi estabelecido pelo próprio Congresso Nacional, e pode trazer riscos sanitários importantes para nossa população. A Lei nº 13.269, em posição singular no cenário internacional, transforma em "medicamento" autorizado uma substância que não realizou quaisquer desses estudos. Pior ainda: colocada no mercado por força dessa Lei, a substância Fosfoetanolamina poderá estar completamente fora das ações de controle sanitário.
58. Dessa maneira, quem assegurará ao consumidor que a substância que está adquirindo não é uma inescrupulosa falsificação? Quem garantirá que a quantidade da substância informada na embalagem é efetivamente a que existe no interior de cada cápsula? Como ter certeza que no interior de cada cápsula existe apenas a Fosfoetanolamina, e não outras substâncias que poderão ser ingeridas sem que o consumidor saiba de sua existência? Na embalagem haverá data de fabricação e de validade e as informações que permitem identificar o lote produzido, em caso de ocorrerem eventos adversos? Haverá bula e nela poderá ser indicado que o paciente não deverá realizar o tratamento convencional contra o câncer? Na bula ou na embalagem poderá ser anunciado que a substância cura todos os tipos de câncer, mesmo sem haver qualquer comprovação científica para essa alegação? Se um paciente de câncer tomar a Fosfoetanolamina e não tiver seu câncer curado, a quem ele poderá responsabilizar? São essas perguntas que sintetizam alguns dos principais riscos a que poderão estar expostas as pessoas que consumirem a Fosfoetanolamina. Nos medicamentos registrados, essas informações são obrigatórias para proteger o consumidor.
59. Por esses motivos, a Anvisa procurou colaborar em todos os debates realizados para alertar sobre a inadequação de se liberar medicamentos por meio de leis, contrariando as práticas de todos os países desenvolvidos e o próprio esforço do Brasil, que desde os anos 70 vem trabalhando na consolidação de um moderno ambiente regulatório, o que foi enormemente fortalecido com a aprovação, em 1999, da Lei Nº 9.782, que criou a Anvisa e definiu o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária.
60. O que deveria se questionar sobre uma substância que foi desenvolvida há 20 anos são os motivos pelos quais seus produtores não tiveram a preocupação em



CONCLUSÕES

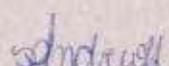
63. Qualquer medicamento novo desenvolvido no Brasil, ou de uso relevante em saúde pública, recebe tratamento prioritário para as análises da Agência. Ou seja, se os desenvolvedores da fosfoetanolamina, ou qualquer grupo de pesquisa do País, protocolarem solicitação para realizar os estudos clínicos que comprovem sua segurança e eficácia, a Anvisa o analisará com presteza e rapidez.
64. Da mesma forma, receberá total prioridade de análise se algum fabricante apresentar o dossiê com os documentos técnicos necessários para a solicitação de registro dessa substância como um medicamento, considerando que os critérios constantes na Resolução – RDC nº 37/2014 e Instrução Normativa – IN nº 03/2014.
65. Não existe embargo ou proibição da Anvisa à fabricação de fosfotanolamina sintética, desde que a mesma seja submetida aos necessários testes clínicos que comprovem sua qualidade, segurança e eficácia, bem como seja requerido e aprovado seu registro sanitário junto à agência.
66. Sob o ponto de vista da legislação sanitária, o alegado ‘desenvolvimento e utilização’ da fosfoetanolamina ‘há mais de 20 anos’ configura potencial ilegalidade. O advento de lei que suprima pontualmente para este produto a necessidade do registro sanitário (que se traduz em ignorar os requisitos de comprovação de segurança, qualidade e eficácia) terá exclusivamente o fito de induzir falsa esperança nos indivíduos que porventura desejem valer-se desta prerrogativa legal, uma vez que não há atualmente nenhuma empresa fabricante de tal produto no Brasil ou no exterior.
67. É o parecer, remetido à consideração superior.

Brasília, 8 de julho de 2016.


Rogério Continho Pereira
Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária

De acordo. Encaminhe-se à DIARE.

Brasília, 01 / 08 / 2016.


PATRÍCIA FERRARI ANDREOTTI
Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos

