

VOTO Nº 329/2022/SEI/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.933393/2022-02

Analisa proposta de Abertura de Processo Administrativo de Regulação e de minuta de Resolução da Diretoria Colegiada - RDC, com dispensa de AIR e CP, referente à atualização das Listas do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998.

Área responsável: Gerência de Produtos Controlados (GPCON/GGMON)

Agenda Regulatória: Não é projeto da Agenda Regulatória. Tema de Atualização Periódica.

Relator: Alex Machado Campos

1. RELATÓRIO

Cuida o presente processo de proposta de Abertura de Processo Administrativo de Regulação e de minuta de Resolução de Diretoria Colegiada (RDC), com dispensa de Análise de Impacto Regulatório (AIR) e de Consulta Pública (CP), encaminhada pela Gerência de Produtos Controlados (GPCON/GGMON), para atualização das listas do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998. Trata-se de tema de atualização periódica, portanto, não previsto na Agenda Regulatória.

A atualização em comento visa a inclusão da substância molnupiravir em Lista do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998.

A Diretoria Colegiada da Anvisa aprovou, por ocasião da 7ª Reunião Extraordinária Pública, realizada em 4 de maio de 2022, o uso emergencial do medicamento molnupiravir, registrado pela empresa Merck Sharp & Dohme, para tratamento da Covid-19.

De acordo com informações contidas no VOTO Nº 107/2022/SEI/DIRE2/ANVISA, que avaliou a solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, do medicamento LAGEVRIO® (molnupiravir) da empresa Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda, o produto está indicado para tratamento de Covid-19 leve à moderada em adultos com teste de detecção viral direto de SARS-CoV-2 (teste molecular ou teste de antígeno aprovado no país) com resultado positivo, e com risco de progredir para Covid-19 grave, incluindo risco de hospitalização ou morte; para aqueles cujas opções alternativas de tratamento de Covid-19 aprovadas ou autorizadas pela Anvisa não são acessíveis ou clinicamente adequadas. A posologia recomendada em pacientes adultos é de 800 mg (4 cápsulas de 200 mg) por via oral a cada 12 horas por 5 dias.

A motivação para a análise ora em deliberação, referente à substância molnupiravir, decorre de solicitação da empresa Merck Sharp & Dohme Farmacêutica LTDA. para alteração nas condições de uso do medicamento LAGEVRIO®. A empresa informou da

intenção em disponibilizar o referido medicamento por meio dos Estados, Municípios, hospitais privados e drogarias.

Desse modo, considerando a possibilidade do molnupiravir causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas e a indisponibilidade de dados sobre o uso da substância para avaliar o risco de anomalias congênitas importantes, aborto espontâneo ou desfechos maternos ou fetais adversos, a GPCON avalia que a disponibilização do produto no mercado privado, farmácias e drogarias, deve ser realizada com retenção de receita, de forma a mitigar os riscos sanitários envolvidos.

Como resultado da inclusão do molnupiravir na referida Portaria, a substância passará a ser objeto de todas as medidas de controle estabelecidas pela Portaria SVS/MS nº 344/1998, além de ser enquadrada no conceito de droga, definido pela Lei nº 11.343/2006, o que possibilita que sejam tomadas medidas de controle efetivas.

O processo encontra-se instruído, no que interessa à presente análise, com o FORMULÁRIO DE SOLICITAÇÃO DE ABERTURA DE PROCESSO ADMINISTRATIVO DE REGULAÇÃO (SEI nº 2147438); PARECER Nº 188/2022/SEI/GPCON/GGMON/DIRE5/ANVISA (SEI nº 2147439); Minuta de RDC (SEI nº 2147440); Anexos - TERMO DE RESPONSABILIDADE / ESCLARECIMENTO PARA MULHERES COM MAIS DE 55 ANOS DE IDADE OU PARA HOMENS DE QUALQUER IDADE, TERMO DE RESPONSABILIDADE / ESCLARECIMENTO PARA PACIENTES DO SEXO FEMININO, MENORES DE 55 ANOS DE IDADE (SEI nº 2158836); e Parecer CPROR (SEI nº).

De acordo com as informações constantes no FORMULÁRIO DE SOLICITAÇÃO DE ABERTURA DE PROCESSO ADMINISTRATIVO DE REGULAÇÃO (SEI nº 2147438), foi solicitada a dispensa de Análise de Impacto Regulatório (AIR), por tratar-se de ato normativo de baixo impacto, e de Consulta Pública do ato normativo, visto que a realização de CP se mostraria improdutiva, considerando a finalidade e os princípios da eficiência, razoabilidade e proporcionalidade administrativas.

É o breve relatório, passo à análise.

2. ANÁLISE

Prefacialmente, cumpre reportar que a atualização das listas do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998, por ser considerada um tema de atualização periódica, não é mais integrante da nova Agenda Regulatória 2021-2023, conforme previsto no Documento Orientador da Agenda Regulatória 2021-2023. Isto porque os chamados temas de atualização periódica são caracterizados por revisões frequentes, que independem do planejamento estratégico vigente na Anvisa, contudo, seguem os demais procedimentos de melhoria da qualidade regulatória.

A Portaria SVS/MS nº 344/1998 é a norma sanitária que dispõe sobre as medidas de controle e classifica as substâncias entorpecentes, precursoras, psicotrópicas e outras sob controle especial. São consideradas substâncias sujeitas a controle especial, no Brasil, aquelas elencadas no Anexo I da Portaria. Os medicamentos sujeitos a controle especial, ou controlados, são aqueles que apresentam em sua composição as substâncias listadas no referido Anexo.

A necessidade de regulamentação específica das substâncias controladas, bem como dos medicamentos que as contém, resulta do fato de que esses produtos estão associados a maiores riscos de danos à saúde, em razão de suas propriedades farmacológicas. Muitas dessas substâncias apresentam ação psicoativa, com potencial de

causar dependência.

A Portaria é composta por 16 listas, nas quais estão discriminadas as substâncias controladas e o tipo de receituário a que estão sujeitos os medicamentos à base destas substâncias, de acordo com as suas características e potencial de risco que apresentam. As listas da Portaria elencam todas as substâncias constantes nas Convenções Internacionais e incluem, adicionalmente, outros compostos com o potencial de causar danos à saúde.

Importa ressaltar que as substâncias e medicamentos controlados pela Portaria SVS/MS nº 344/1998 apresentam alto potencial de desvio para o uso ilícito, motivo pelo qual se enquadram no conceito de droga definido pela Lei nº 11.343/2006, a qual, entre outras coisas, estabelece normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas. Seguem os dispositivos da Lei relacionados:

Art. 1º Esta Lei institui o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas - SISNAD; prescreve medidas para prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários e dependentes de drogas; estabelece normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas e define crimes.

Parágrafo único. Para fins desta Lei, consideram-se como drogas as substâncias ou os produtos capazes de causar dependência, assim especificados em lei ou relacionados em listas atualizadas periodicamente pelo Poder Executivo da União.

(...)

Art. 66. Para fins do disposto no parágrafo único do art. 1º desta Lei, até que seja atualizada a terminologia da lista mencionada no preceito, **denominam-se drogas substâncias entorpecentes, psicotrópicas, precursoras e outras sob controle especial, da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998.** (grifo nosso).

Assim, para que uma substância seja considerada droga no Brasil para fins de aplicação da Lei nº 11.343/2006, é necessário que ela conste em lista do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998. Nesse Anexo I constam, além das substâncias controladas pelas Convenções internacionais, outras substâncias que o País julga que devem ser controladas, segundo seu contexto nacional.

O Decreto nº 8077/2013 atribuiu à Anvisa a competência de elaborar e publicar a relação das substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial, prevista no artigo 66 da Lei nº 11.343/2006.

Art. 20. A Anvisa elaborará e publicará a relação das substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial, previsto no art. 66 da Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006.

Portanto, compete à Anvisa atualizar a lista de substâncias sujeitas a controle especial no Brasil, constantes no Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998. A atualização do Anexo I é realizada por meio de Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da Anvisa, sempre que é identificada a necessidade de inclusão, retirada ou alteração de substância nas listas.

O molnupiravir foi desenvolvido pela *Drug Innovation Ventures* na *Emory University*, posteriormente foi adquirido pela *Ridgeback Therapeutics* em parceria com a *Merck & Co*, EUA. O fármaco tem como alvo a enzima RNA-polimerase (RdRp) dependente de RNA, usada pelo coronavírus para transcrição e replicação de seu genoma de RNA viral. Em revisão sistemática conduzida por Singh e colaboradores, os autores concluíram que o medicamento demonstra benefício significativo na redução da hospitalização ou morte em

casos leves de Covid-19, no entanto, seu papel na doença de grau leve a moderado é questionável, de forma que mais estudos necessitam ser conduzidos nestes casos [\[1\]](#).

A Diretoria Colegiada aprovou o uso emergencial do medicamento LAGEVRIO[®], indicado para o tratamento da Covid-19 leve à moderada em adultos. Conforme exposto PARECER Nº 188/2022/SEI/GPCON/GGMON/DIRE5/ANVISA (SEI nº 2147439), o uso emergencial do produto foi aprovado com restrição de venda sob prescrição médica e a bula traz a indicação de Categoria D de risco na gravidez, com as frases "*Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez*".

A Gerência de Segurança e Eficácia (GESEF), em parecer que subsidiou a decisão da Dicol, sinalizou que os estudos não clínicos do molnupiravir sugerem riscos de eventos adversos embriofetais, e destacou que, apesar das medidas de prevenção à exposição ao molnupiravir em gestantes serem diferentes (em agências internacionais que autorizaram o uso deste medicamento), é consensual que este não deve ser utilizado em gestantes. Acrescentou que a exposição ao molnupiravir em gestante com fatores de risco para progressão para Covid-19 grave deve ser avaliada pelo médico da paciente, em uma avaliação individual de que o benefício no caso concreto supera o risco da exposição.

Por seu turno, a Gerência de Farmacovigilância (GFARM), considerando o risco estimado de anomalias congênitas importantes e aborto espontâneo, sendo recomendado, inclusive, o uso de métodos contraceptivos eficazes para mulheres com potencial reprodutivo durante o tratamento e 4 dias após a última dose de molnupiravir, determinou, como medida de minimização de risco, a elaboração de um Folheto Informativo para Profissionais de Saúde e pacientes, abordando sobre este ponto, e que o mesmo também fosse disponibilizado no site da empresa.

O folheto informativo ora disponibilizado pela empresa ressalta o risco do LAGEVRIO[®] causar danos ao feto e a necessidade, dentre outras, de se usar um método contraceptivo confiável (contracepção) de forma consistente e correta durante o tratamento com LAGEVRIO[®] e por 4 dias após a última dose do medicamento.

Em relação às orientações de dispensação, o molnupiravir é um medicamento que deve ser usado após a avaliação e a prescrição médica. Requer adequada dispensação farmacêutica, com orientações de que o medicamento é de uso individual e não pode ser repassado a terceiros sem avaliação e prescrição médica. Cumpre ao farmacêutico realizar também orientações tais como a importância da adesão ao tratamento, modo de administração e restrições. [\[2\]](#)

No que se refere ao pleito ora em avaliação, informa-se que a empresa Merck Sharp & Dohme Farmacêutica LTDA. protocolizou, em outubro do ano corrente, pedido de alteração nas condições de uso do medicamento LAGEVRIO[®], no qual pleiteia autorização para disponibilizar o produto por meio de Estados, Municípios, hospitais privados e drogarias.

Ademais, importa ressaltar que a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) deliberou, em sua 111^a Reunião Ordinária, realizada no dia 04 de agosto de 2022, a não incorporação, no Sistema Único de Saúde - SUS, do molnupiravir para tratamento de pacientes com Covid-19 leve à moderada, não hospitalizados, que não requerem oxigenação suplementar e que apresentam alto risco para agravamento da doença. [\[3\]](#)

Em face da indisponibilidade de acesso ao medicamento por meio do SUS, para que seja viabilizado seu acesso no mercado privado, faz-se necessário o estabelecimento de medidas sanitárias para que seu uso ocorra de forma minimamente

segura, tendo em vista que o produto foi aprovado, por ora, em caráter emergencial.

Assim, considerando a possibilidade do molnupiravir causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas e a indisponibilidade de dados sobre o uso da substância para avaliar o risco de anomalias congênitas importantes, aborto espontâneo ou desfechos maternos ou fetais adversos, a GPCON avalia que a disponibilização do medicamento em farmácias e drogarias deve ser realizada com retenção de receita, de forma a mitigar os riscos envolvidos.

Atualmente, as substâncias antirretrovirais não estão mais sujeitas a controle especial, nos termos da Portaria SVS/MS nº 344/1998, conforme deliberado em Reunião Ordinária Pública 020/2016. Desse modo, explica a GPCON em seu parecer que não há lista específica para a substância em questão, razão pela qual sugere a inclusão do **molnupiravir** na **Lista C1** (LISTA DAS OUTRAS SUBSTÂNCIAS SUJEITAS A CONTROLE ESPECIAL - Sujeitas à Receita de Controle Especial em duas vias) do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998, de forma similar e coerente a outras substâncias da Lista C1 com potencial teratogênico, como a miltefosina. Além disso, no ato da prescrição, o médico deverá preencher termo de responsabilidade e esclarecimento, no qual afirma que o(a) paciente foi informado(a) dos riscos associados ao uso do medicamento e demais recomendações pertinentes (SEI nº 2158836).

No que se refere à dispensa de AIR, explica a GPCON que a proposta regulatória não causa aumento excessivo de custos para os agentes econômicos ou para os usuários dos serviços prestados; não provoca aumento expressivo das despesas orçamentárias ou financeiras e não repercute de forma negativa nas políticas públicas de saúde, de segurança, ambientais, econômicas ou sociais, portanto, a AIR pode ser dispensada por se tratar de proposta de norma de baixo impacto, nos termos do Art. 18, III, da Portaria nº 162/2021.

Uma vez que a atualização das Listas do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998, no presente caso, objetiva estabelecer controles para uma substância sem medicamento registrado no país, comercializada no contexto de uso emergencial devido à pandemia de Sars-Cov2, a realização de Consulta Pública, a qual promoveria participação social, não se apresenta como opção produtiva ou necessária.

Por fim, em relação à instrução processual, a Assessoria de Melhoria da Qualidade Regulatória (ASREG) manifestou-se por meio do PARECER Nº 49/2022/SEI/CPROR/ASREG/GADIP/ANVISA (SEI nº 2164946), no qual declara que o processo em questão foi instruído com os elementos necessários à abertura da proposta regulatória, conforme estabelecido na Portaria nº 162, de 2021, e na Orientação de Serviço nº 96, de 2021. Complementa que o processo foi instruído com a minuta do instrumento regulatório normativo proposto (SEI nº 2147440) e, no presente caso, fica dispensada de análise jurídica pela Procuradoria Federal junto à Anvisa.

3. **VOTO**

Entendo, pelas razões expostas, que a proposta apresentada se encontra fundamentada tecnicamente e motivada quanto à sua necessidade, conveniência e oportunidade.

Considerando as justificativas apresentadas pela área técnica, acompanho a proposição quanto à dispensa excepcional de realização de Análise de Impacto Regulatório (AIR) e de Consulta Pública (CP).

Diante do exposto, **VOTO pela APROVAÇÃO** de Abertura do Processo

Administrativo de Regulação e proposta de RDC que dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998 (inclusão da substância molnupiravir na lista C1).

É o Voto que submeto à apreciação da Diretoria Colegiada.

[1] Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. Diabetes Metab Syndr. 2021 Nov-Dec;15(6):102329. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102329. Epub 2021 Oct 30. PMID: 34742052; PMCID: PMC8556684.

[2] <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-uso-emergencial-do-medicamento-molnupiravir-para-covid-19>

[3] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220912_relatorio_763_molnupiravir_covid-19.pdf



Documento assinado eletronicamente por **Alex Machado Campos, Diretor**, em 07/12/2022, às 18:03, 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.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

<https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2165527** e o código CRC **58072DD2**.