

VOTO Nº 25/2020/SEI/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.939196/2019-93

Analisa de proposta de Resolução da Diretoria Colegiada – RDC para atualização do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998.

Área responsável: GPCON/GGMON

Agenda Regulatória 2017/2020: Tema nº 1.17. Atualização das listas de substâncias e plantas sujeitas a controle especial.

Relator: Fernando Mendes Garcia Neto

1. Relatório

Trata-se de proposta de Resolução da Diretoria Colegiada – RDC apresentada pela Gerência de Produtos Controlados – GPCON, da Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária – GGMON, para atualização do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998[\[1\]](#).

A atualização do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998 consta na Agenda Regulatória 2017/2020, tema nº 1.17, e é considerado tema de “Atualização Periódica”, seguindo rito estabelecido pela Orientação de Serviço nº 60, de 1º de abril de 2019[\[2\]](#), com dispensa de Análise de Impacto Regulatório e Consulta Pública.

Na Reunião Ordinária Pública - ROP 07/2019, de 12 de março de 2019, a Terceira Diretoria foi sorteada para relatoria do tema pelo período de 1 (um) ano.

Em relação à análise jurídica da minuta proposta, diversos Pareceres Consultivos anteriormente exarados no que concerne às proposições de atos normativos para atualização do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998 concluíram pela legalidade e constitucionalidade das propostas, pela competência e legitimidade da ANVISA para edição da norma, bem como pela utilização de instrumento apropriado, a Resolução da Diretoria Colegiada. Ademais, foi ressaltado que, sendo a atualização pretendida dotada de caráter eminentemente técnico, escaparia à competência da Procuradoria e caberia à área técnica da ANVISA promover a verificação de qualquer possível irregularidade específica, assim como apreciar sobre a conveniência e oportunidade da edição do ato em apreço.

A proposta apresentada pela GPCON, encaminhada à Terceira Diretoria, propõe a inclusão da miltefosina na Lista C1 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998.

O detalhamento da motivação para as alterações acima mencionadas encontra-se descrito na Nota Técnica nº 105/2019/SEI/GPCON/GGMON/DIRE5/ANVISA do processo em epígrafe.

2. Análise

A avaliação realizada pela GPCON para a inclusão da substância miltefosina em lista do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998 ocorreu em atenção à solicitação da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde – SCTIE, encaminhada por meio do Ofício nº1326/2019/SCTIE/GAB/SCTIE/MS e Nota Técnica nº 116/2019-CGAFME/DAF/SCTIE/MS.

A miltefosina, também conhecida como hexadecilfosfocolina, foi inicialmente desenvolvida como agente antitumoral, e no início de 1980 teve sua atividade antiparasitária demonstrada.

A miltefosina é estruturalmente semelhante aos fosfolipídios presentes nas membranas biológicas, possuindo um grupo hidrofílico (fosfocolina) e uma porção hidrofóbica (cadeia alquílica hexadecílica). Devido às suas particularidades estruturais, a miltefosina é capaz de interagir com a membrana de células tumorais e de protozoários, atingindo rapidamente outras membranas subcelulares, e afetando os processos de sinalização intracelular essenciais para a sobrevivência e o crescimento da célula.

Embora a miltefosina em formulação oral tenha sido estudada para tratamento de tumores sólidos, o seu desenvolvimento clínico foi interrompido devido a efeitos colaterais gastrointestinais limitantes da dose em pacientes com câncer. Internacionalmente, consta aprovada uma formulação tópica de miltefosina para tratamento local de metástases cutâneas de câncer de mama.

Após resultados positivos sobre a atividade de miltefosina *in vitro* em parasitas de Leishmania, e considerando a aparente alta biodisponibilidade em estudos pré-clínicos e a facilidade de administração por via oral, os estudos com miltefosina para tratamento da Leishmaniose prosseguiram.

Em 2011, a miltefosina foi incluída em uma lista de medicamentos essenciais pela Organização Mundial da Saúde como um medicamento antileishmanial e atualmente é o único medicamento antileishmanial de administração oral. A miltefosina consta aprovada para o tratamento de leishmaniose cutânea (LC) em vários países da América do Sul, além de México, Israel, Alemanha, Índia, Paquistão e Estados Unidos (EUA). Além disso, a miltefosina foi designada como medicamento órfão para o tratamento da leishmaniose (visceral) pela Agência Europeia de Medicamentos em 2002 e pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA em 2006.

Nos Estados Unidos a miltefosina foi classificada como substância da categoria D de risco à gravidez, segundo a qual há evidências positivas de risco fetal humano com base em dados de reações adversas de experiências em fase de investigação ou pós-comercialização, ou em estudos com seres humanos, mas os benefícios potenciais podem justificar o uso do medicamento em mulheres grávidas, apesar dos riscos potenciais.

As principais preocupações de segurança da miltefosina estão relacionadas ao seu efeito na mucosa do trato gastrointestinal e à potencial teratogenicidade, conforme demonstrado em estudos pré-clínicos de toxicidade reprodutiva em animais com exposições ao fármaco menores que a exposição humana.

O uso de miltefosina é, portanto, estritamente contraindicado em mulheres grávidas, e é necessária cobertura contraceptiva adequada para mulheres com potencial para engravidar durante e após o tratamento com miltefosina. Segundo estudo de modelagem farmacocinética translacional de animal para humano, 04 (quatro) meses de cobertura contraceptiva após o final do tratamento seriam adequados para o regime padrão de 28 dias

de miltefosina, enquanto para os regimes mais curtos (5, 7 ou 10 dias) 02 (dois) meses seriam considerados adequados. Com base nas propriedades físico-químicas da miltefosina, supõe-se que a miltefosina seja transferida para o leite materno.

Ressalta-se que métodos de contracepção de barreira e pílula contraceptiva oral utilizados sozinhos podem não ser adequados devido à baixa adesão ou eficácia reduzida (por exemplo, devido ao vômito resultante do uso de miltefosina). Outras formas de contracepção, como implantes, dispositivos intra-uterinos ou esterilização, podem ser desnecessariamente prolongadas pelo período de cobertura necessário. Os contraceptivos de depósito (por exemplo, acetato de medroxiprogesterona) podem fornecer cobertura adequada (3 meses) por pelo menos o regime de 5, 7 ou 10 dias, mas podem não remover adequadamente o risco para o regime de 28 dias. Além disso, todos esses métodos precisam ser revistos no contexto culturalmente apropriado, recomendado ou disponível localmente, destacando a importância da devida avaliação pelo médico prescritor.

Embora estudos pré-clínicos e avaliações de homens tratados com miltefosina tenham associado o fármaco a, respectivamente, fertilidade comprometida e a uma redução reversível do ejaculado, não há dados suficientes para conclusões a respeito da contagem e qualidade dos espermatozoides de homens que utilizam a substância. São necessários mais dados de estudos pré-clínicos sobre os mecanismos de toxicidade reprodutiva mediada por homens, e a qualidade do DNA do sêmen durante e após o tratamento com miltefosina deve ser melhor avaliada. Diante das citadas incertezas, recomendações contraceptivas e precauções para gravidez são dadas (inclusive internacionalmente) apenas a pacientes do sexo feminino e não a pacientes do sexo masculino.

Embora ainda não haja registro de medicamento para uso humano contendo miltefosina no Brasil, esse fármaco é o princípio ativo de um medicamento para tratamento da Leishmaniose Visceral Canina (LVC) cujo registro foi concedido para uso veterinário por meio da Nota Técnica Conjunta nº 001/2016 - MAPA/MS assinada pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e pelo Ministério da Saúde.

O controle da comercialização do medicamento é realizado de acordo com a Instrução Normativa nº 35, de 11 de setembro de 2017, que estabelece os procedimentos para a comercialização das substâncias sujeitas a controle especial destinadas ao uso veterinário. Segundo a norma, a substância miltefosina está classificada na Lista C1 - Outras Substâncias Sujeitas ao Controle Especial, sendo necessária a venda sob prescrição do médico veterinário e com retenção obrigatória de receita. São previstos, ainda, o cumprimento de requisitos relacionados a informações nos rótulos e frases de alerta para esses produtos.

No que tange ao uso humano, em outros países como a Índia, a miltefosina foi alvo de regulamentação rigorosa contemplando a distribuição pública supervisionada e acompanhamento direto da terapia em programas nacionais após preocupações levantadas sobre a disponibilidade irrestrita e venda sem receita médica de miltefosina no setor privado.

Em outubro de 2018, a miltefosina foi incorporada pelo Ministério da Saúde como primeira linha de tratamento da leishmaniose tegumentar (humana) no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, por meio da Portaria nº 56, de 30 de outubro de 2018.

Dante de tal fato, e da iminente disponibilidade da miltefosina no Brasil para uso em humanos, seja por importação pelo Ministério da Saúde (cumpridos os requisitos necessários) ou por um eventual registro no futuro, faz-se importante a inclusão dessa substância no Anexo I da Portaria SVS/MS nº. 344/98.

Sendo assim, a Resolução de Diretoria Colegiada ora proposta, inclui a miltefosina na Lista C1 – Outras substâncias sujeitas a controle especial do Anexo I da

Portaria SVS/MS nº. 344/98 e traz os seguintes requisitos para o uso e comercialização de medicamentos à base desse fármaco:

1. prescrição deve se dar por meio da Receita de Controle Especial, em duas vias, juntamente com o Termo de Responsabilidade/ Esclarecimento. Este último deve ser preenchido e assinado pelo prescritor e pelo paciente, em 3 (três) vias, devendo a primeira via permanecer no prontuário, a segunda via ser arquivada no local de dispensação e a terceira via ser mantida com o paciente.
2. O prescritor deve alertar os pacientes de que o medicamento é pessoal e intransferível e explicar sobre as reações e restrições de uso.
3. Devido aos efeitos teratogênicos, o medicamento à base de miltefosina somente poderá ser prescrito para mulher em idade fértil após avaliação médica com exclusão de gravidez por meio de teste sensível para dosagem de Beta-HCG e mediante a comprovação de utilização de, no mínimo, 2 (dois) métodos efetivos de contracepção, sendo 1 (um) método de barreira. Excluem-se do requisito em comento, a mulher que realizou procedimento de esterilização definitiva e a mulher com menopausa confirmada há no mínimo 2 (dois) anos.
4. A mulher em idade fértil deverá utilizar métodos efetivos de contracepção durante 30 (trinta) dias antes do início do tratamento, ao longo de todo o tratamento, e por 4 (quatro) meses após o término deste, reduzindo-se assim, o risco de teratogenicidade.
5. A dosagem de Beta-HCG deverá ser realizada a cada prescrição e em caso de resultado negativo, poderá ser prescrita a miltefosina para a continuidade do tratamento.
6. Na ocorrência de gravidez, o uso do medicamento miltefosina deverá ser imediatamente suspenso.
7. Os medicamentos à base da substância miltefosina deverão conter, em destaque, no rótulo e bula, as seguintes frases de alerta: "Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez" - "Proibido para mulheres grávidas ou em idade fértil sem a utilização de métodos contraceptivos" - "Venda sob prescrição médica com retenção de receita".

Propõe-se que a RDC em comento entre em vigor na data de sua publicação.

3. Voto

Diante do exposto, entendo que a proposta se encontra fundamentada quanto à sua necessidade, conveniência e oportunidade. Desta forma, voto pela aprovação da proposta de Resolução de Diretoria Colegiada - RDC, conforme minuta proposta pela Gerência de Produtos Controlados GPCON (0850300).

Na oportunidade, considerando que, com atualização ora proposta a Anvisa se antecipa aos riscos relacionados a uma substância antes, inclusive, do registro de medicamentos que a contém, vale ressaltar a importância da atualização da Portaria SVS/MS nº 344/1998 frente às previsões da RDC nº 327/2019 para produtos de Cannabis para fins medicinais, as quais contemplam controles específicos quanto ao teor de THC, prescrição médica e importação.

[1] Portaria SVS/MS nº 344/1998: Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial.

[2] Orientação de Serviço nº 60, de 1º de abril de 2019: Dispõe sobre o fluxo regulatório para elaboração e deliberação de temas classificados como Atualização Periódica.



Documento assinado eletronicamente por **Fernando Mendes Garcia Neto, Diretor**, em 04/02/2020, às 11:41, 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 **0898615** e o código CRC **371E5393**.

Referência: Processo nº 25351.939196/2019-93

SEI nº 0898615