

VOTO Nº 80/2022/SEI/DIRE5/ANVISA

Processos nº 25351.909093/2022-02 e 25351.910117/2022-68

Analisa proposta de abertura de processo administrativo de regulação e de minuta de Resolução de Diretoria Colegiada - RDC, com dispensa de AIR e de 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

Cuidam os processos em epígrafe de proposta de abertura de processo administrativo de regulação e de minuta de Resolução de Diretoria Colegiada, com dispensa de AIR e de CP, motivadas pela Gerência de Produtos Controlados (GPCON/GGMON), para atualização das listas do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998.

A atualização em comento trata da inclusão da substância pomalidomida na Lista C3 (substâncias imunossupressoras) e da reclassificação da modafinila e armodafinila da lista A3 (substâncias psicotrópicas) para a lista B1 (outras substâncias sujeitas a controle especial) do Anexo I da Portaria SVS 344/1998.

A inclusão da substância pomalidomida na Portaria SVS/MS nº 344/1998 foi motivada por pedido de Registro de Medicamento Novo pela empresa Bristol-Myers Squibb para o medicamento Pomalyst®, em forma farmacêutica cápsula dura, nas concentrações 1 mg, 2 mg, 3 mg e 4 mg.

As indicações terapêuticas pleiteadas no pedido de registro do Pomalyst® são as seguintes:

- *“Pomalyst® em combinação com bortezomibe e dexametasona é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam pelo menos um esquema de tratamento anterior, incluindo lenalidomida.”*
- *“Pomalyst® em combinação com dexametasona é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado e refratário que receberam pelo menos dois regimes de tratamento anteriores, incluindo lenalidomida e bortezomibe, e demonstraram progressão da doença na última terapia.”*

Desse modo, em cumprimento ao disposto na Orientação de Serviço Conjunta nº 001/2014, que estabelece os procedimentos para avaliação e inserção de substâncias de

novos medicamentos no Anexo I da referida Portaria, a Gerência de Avaliação de Eficácia e Segurança (GESEF) encaminhou a presente demanda à GPCON por meio do Memorando nº 7/2022/SEI/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI nº 1747672).

Por sua vez, a reclassificação da substância modafinila e seu isômero armodafinila, as quais constam, atualmente, na lista A3 do Anexo I da Portaria SVS 344/1998, foi motivada pela empresa Teva Farmacêutica, detentora do registro do medicamento Nuvigil® (armodafinila). Justifica a empresa que a substância pode ser enquadrada na lista B1, considerando as características da molécula modafinila, assim como seu baixo potencial de abuso, quando comparada a outros estimulantes simpatomiméticos como as anfetaminas e o metilfenidato.

De acordo com informações constantes nos Formulários de Abertura dos Processos Administrativos de Regulação (SEI nº 1868512 e SEI nº 1846622), foi solicitada a dispensa de Análise de Impacto Regulatório (AIR), por tratar-se de ato normativo de baixo impacto, e de Consulta Pública (CP) do ato normativo, visto que a realização de CP mostrar-se-ia improdutiva, considerando a finalidade e os princípios da eficiência, razoabilidade e proporcionalidade administrativas.

É o relatório, passa-se 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 a esses produtos estão associados 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 descritas 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.

Destaque-se 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.

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, constante no Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998. A atualização do Anexo I é realizada por meio de Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) da Anvisa, sempre que é identificada a necessidade de inclusão, retirada ou alteração de substância nas listas.

Conforme informado no Parecer nº 68/2022/SEI/GPCON/GGMON/DIRE5/ANVISA (SEI nº 1860410), a pomalidomida é um análogo da talidomida, conhecido teratígeno usado no tratamento de hanseníase, e possui propriedades antineoplásicas, imunomoduladoras e inibidoras da angiogênese.

Desse modo, em razão de sua semelhança estrutural com as substâncias constantes na Lista C3 - Lista de substâncias imunossupressoras do Anexo I da Portaria SVS 344/1998, dentre elas a talidomida, a área técnica sugere a sua inclusão na referida lista.

Importa ressaltar que, com a inclusão da pomalidomida na Lista C3, a substância e os medicamentos registrados deverão seguir o disposto na RDC nº 191, de 11 de dezembro de 2017 e suas atualizações, não sendo necessária a implementação de regulamento específico complementar.

Com relação à reclassificação das substâncias modafinila e armodafinila da lista A3 para a lista B1, no Parecer nº 59/2022/SEI/GPCON/GGMON/DIRE5/ANVISA (SEI nº 1846628), a GPCON traz um histórico da classificação dessas substâncias na lista A3. Em 2007, em razão do pedido de registro do medicamento Stavigile®, à base de modafinila, da Libbs, a GGMED solicitou a sua inclusão em anexo da Portaria SVS/MS nº 344/1998. Trata-se de um fármaco psicoestimulante, indicado no tratamento da sonolência excessiva diurna associada à narcolepsia (obrigatoriamente diagnosticada pelo Teste de Latência Múltipla do Sono e Polissonografia) com ou sem cataplexia, em pacientes adultos. De acordo com a avaliação da área técnica realizada à época, em razão das características químicas do produto e de sua ação farmacológica, indicação terapêutica e do potencial risco sanitário associado ao seu uso, entendeu-se que a classificação na lista A3 seria a mais adequada, especialmente por sua prescrição por meio de Notificação de Receita A. A análise destacou um potencial abuso da utilização do medicamento para supressão do sono por indivíduos que dormem regularmente, além da possibilidade de aumentar a capacidade de raciocínio sem

causar dependência.

Por sua vez, a inclusão da armodafinila deu-se em razão de pedido de registro do medicamento Nuvigil®, em 2017, indicado para auxiliar na vigília de pacientes adultos com sonolência excessiva associada à narcolepsia, apneia obstrutiva do sono e distúrbio do sono por trabalho em turnos. Como a armodafinila é um isômero da modafinila, a substância foi enquadrada na lista A3.

Não obstante, a empresa Teva solicitou que a modafinila e a armodafinila sejam reclassificadas da lista A3 para a lista B1, considerando as características das moléculas e o seu baixo potencial de abuso em comparação a outros estimulantes simpatomiméticos como as anfetaminas e o metilfenidato. A lista B1 também contempla substâncias psicotrópicas, porém, em sua maioria, tratam-se de antiepiléticos, indutores do sono, ansiolíticos, antidepressivos e tranquilizantes.

Conforme exposto no Parecer da GPCON, a modafinila é um estimulante não anfetamínico promotor da vigília, com diferença estrutural e farmacológica em relação aos estimulantes tradicionais do Sistema Nervoso Central (SNC). É um inibidor fraco da recaptação de dopamina e parece ter pouca ou nenhuma afinidade *in vivo* para os transportadores de serotonina ou norepinefrina. Assim, uma vantagem potencial da modafinila pode estar relacionada à baixa propensão em causar efeitos eufóricos associados aos psicoestimulantes tradicionais como a anfetamina, tendo em vista as diferenças em sua interação com o transportador de dopamina.

Outro argumento relaciona-se ao controle internacional das substâncias, uma vez que a modafinila e a armodafinila não fazem parte das drogas listadas na Convenção de 1971 sobre Substâncias Psicotrópicas das Nações Unidas. Contudo, o entendimento adotado por alguns países como Estados Unidos e Austrália é pela sua classificação na Lista IV da Convenção, que inclui substâncias que apresentam algum risco de abuso, porém apresentam pequena ameaça à saúde pública, tendo alto valor terapêutico. Na lista IV estão presentes o alobarbital, diazepam, lorazepam, clonazepam, fenobarbital e o temazepam.

Explica a GPCON em seu parecer que os controles relacionados à prescrição, movimentação e dispensação da modafinila e armodafinila são inquestionáveis e imprescindíveis, assim como a avaliação adequada do paciente pelo profissional de saúde. Neste sentido, a prescrição racional e distribuição e armazenamento adequados são medidas importantes que ajudam a limitar a possibilidade de abuso e de uso indevido desses medicamentos.

A reclassificação dos fármacos da lista A3 para a lista B1 manteria os controles relacionados à numeração concedida pela Autoridade Sanitária local, expressa no § 1º do Art. 35 da Portaria SVS/MS nº 344/1998, e desoneraria a impressão do talonário pela Autoridade Sanitária Estadual ou do Distrito Federal, conforme prevê o Art. 40 e Art. 45 da citada Portaria.

Art. 35 A Notificação de Receita é o documento que acompanhado de receita autoriza a dispensação de medicamentos a base de substâncias constantes das listas "A1" e "A2" (entorpecentes), "A3", "B1" e "B2" (psicotrópicas), "C2" (retinóicas para uso sistêmico) e "C3" (imunossupressoras), deste Regulamento Técnico e de suas atualizações. (Revogado, unicamente no que se refere à substância talidomida pela Resolução-RDC Nº 11, de 22 de março de 2011)

§ 1º Caberá à Autoridade Sanitária, fornecer ao profissional ou instituição devidamente cadastrados, o talonário de Notificação de Receita "A", e a numeração para confecção dos demais talonários, bem como avaliar e controlar esta numeração.

[...]

Art. 40 A Notificação de Receita "A", para a prescrição dos medicamentos e substâncias das listas "A1" e "A2" (entorpecentes) e "A3" (psicotrópicos), de cor amarela, será impressa, as expensas da Autoridade Sanitária Estadual ou do Distrito Federal, conforme

modelo anexo IX, contendo 20 (vinte) folhas em cada talonário. Será fornecida gratuitamente pela Autoridade Sanitária competente do Estado, Município ou Distrito Federal, aos profissionais e instituições devidamente cadastrados.

[...]

Art. 45 A Notificação de Receita "B", de cor azul, impressa às expensas do profissional ou da instituição, conforme modelos anexos (X e XI) a este Regulamento Técnico, terá validade por um período de 30 (trinta) dias contados a partir de sua emissão e somente dentro da Unidade Federativa que concedeu a numeração.

Em face da avaliação técnica quanto à estrutura química, perfil farmacológico (especialmente por não serem semelhantes às aminas simpatomiméticas) e mecanismos de controle, a GPCON entende pertinente o pleito da empresa Teva, e sugere **a reclassificação dos fármacos modafinila e armodafinila da Lista A3 para a Lista B1** (Lista das outras substâncias sujeitas a controle especial) do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998, sendo estas medidas de controle adequadas à redução de riscos à coletividade por uso indevido, abuso ou desvio. A área técnica avalia que a reclassificação para a Lista B1 não trará quaisquer prejuízos à avaliação da Autoridade Sanitária local, conforme determina o Art. 37 da Portaria nº 344/1998.

Por fim, a Gerência-Geral de Regulamentação e Boas Práticas Regulatórias, por meio do Despacho nº 190/2022/SEI/GPROR/GGREG/GADIP/ANVISA (SEI nº 1897160), informou que o processo regulatório foi instruído com todos os documentos necessários à abertura da proposta regulatória, conforme requisitos estabelecidos na [Portaria nº 162, de 12/03/2021](#) e na [Orientação de Serviço nº 96, de 12 de março de 2021](#).

3. VOTO

Entendo, pelas razões expostas, que a proposta apresentada encontra-se 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 de 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 pomalidomida na Lista C3 (substâncias imunossupressoras) e reclassificação da modafinila e armodafinila da lista A3 (substâncias psicotrópicas) para a lista B1 (outras substâncias sujeitas a controle especial) do Anexo I da Portaria SVS 344/1998].

É o Voto que submeto à apreciação da Diretoria Colegiada.





07/07/2022, às 15:49, 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 **1902020** e o código CRC **15A36851**.

Referência: Processo nº 25351.909093/2022-02

SEI nº 1902020