

VOTO Nº 49/2023/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.900281/2023-48

Processo nº 25351.933273/2022-05

Expediente nº 0312808/23-2

Analisa proposta de Abertura Única 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: DANIEL MEIRELLES FERNANDES PEREIRA

1. RELATÓRIO

Cuida o presente processo de proposta de Abertura Única de Processo Administrativo de Regulação (Processo 25351.900281/2023-48) e de minuta de Resolução de Diretoria Colegiada (Processo nº 25351.933273/2022-05), com dispensa de Análise de Impacto Regulatório (AIR) e de Consulta Pública (CP), motivada 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.

O presente pedido de Abertura de Processo Administrativo de Regulação obedece aos termos da Portaria nº 162, de 12 de março de 2021, que dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para a melhoria da qualidade regulatória na Anvisa e da Orientação de Serviço nº 117/Anvisa, de 12 de dezembro de 2022, que trata do fluxo regulatório e dos procedimentos para os assuntos de atualização periódica.

A referida solicitação de abertura de processo administrativo de regulação para atualização da Portaria SVS nº 344, de 12 de maio de 1998 e suas listas de substâncias entorpecentes, psicotrópicas, precursoras e outras sob Controle Especial, encaminhada pela Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária (GGMON), está instruída com o Formulário de Solicitação para Abertura de Processo Administrativo de Regulação para Assunto de Atualização Periódica (FAP-AP) (SEI nº 2202550).

Em relação à condição processual, a GPCON, nos termos do Formulário de Abertura de Processo Administrativo de Regulação (SEI nº 2202550), item 3, solicita a dispensa de Análise de Impacto Regulatório (AIR) por se caracterizar de baixo impacto e para manter a convergência a padrões internacionais; e, de Consulta Pública (CP) por ser improdutiva, considerando a finalidade e os princípios da eficiência, razoabilidade e proporcionalidade administrativas.

Destaco que o problema regulatório a ser enfrentado decorre de “riscos inaceitáveis, inerentes ao tipo de substância que se pretende regular, a fim implementar um conjunto de ações, amparadas pelo conhecimento técnico-científico, para prevenir, minimizar e eliminar riscos, proteger e promover a saúde da população.” “Adicionalmente, em alguns casos, a natureza do problema decorre de questões externas à instituição, em que a atuação regulatória é necessária para que se garanta o cumprimento de obrigações advindas de Convenções internacionais.”

Dessa forma, a atuação regulatória, nesta situação, objetiva a redução do dano ou risco à saúde, a fim de garantir o acesso da população a produtos e serviços seguros e eficazes com a promoção da segurança baseada no estabelecimento de controles adequados das substâncias com potencial de dano à saúde pública, de forma a reduzir riscos à coletividade e garantir acesso a produtos e serviços seguros.

No que concerne ao impacto de inclusão de substâncias nas Listas de controle da Portaria SVS/MS nº 344/1998, a GPCON destaca que os compostos considerados drogas, conforme Lei nº 11.343/2006, passam a ter as condutas indevidas que os envolvam, tipificadas pela referida Lei, o que representa uma medida de proteção à saúde e de enfrentamento ao problema das drogas.

Esclareço, ainda, que estão caracterizados no processo regulatório os elementos que configuram as atualizações possíveis, e destaco aquelas específicas à proposta, em epígrafe.

I. Alinhamento às Convenções Internacionais das quais o Brasil é signatário

II. Pedido de análise do Ministério da Saúde ou de outros órgãos

III. Pedido de análise de diferentes áreas da Anvisa

IV. Inclusão de Novas Substâncias Psicoativas (NSP)

V. Indicação de deferimento de registro de medicamento contendo substância com potencial de danos à saúde pública

VI. Avaliação interna

VII. Inclusão nominal de substâncias

VIII. Reclassificação de substâncias (troca de listas)

IX. Exclusão de substâncias

X. Melhoria na redação da norma

Conforme exposto, o processo SEI nº 25351.900281/2023-48 foi instruído com a solicitação de abertura de Processo Administrativo de Regulação para Assunto de Atualização Periódica, e que as atualizações do Anexo I da Portaria nº 344, de 1998, concomitantes a essa solicitação de abertura, estão instruídas nos seguintes processos SEI:

- 25351.933273/2022-05, o qual trata da inclusão das substâncias brofina, metonitazeno, eutilona, 4-AP, 1-boc-4-AP e norfentanil nos termos da Nota Técnica nº 25/2023/SEI/GPCON/GGMON/DIRE5/ANVISA (SEI nº 2270251), e da inclusão nominal das substâncias eszopiclona e GBL nos termos da Nota Técnica nº 26/2023/SEI/GPCON/GGMON/DIRE5/ANVISA (SEI nº 2270489);

- 25351.901819/2023-31, que trata da inclusão da substância mavacanteno nos termos da Nota Técnica nº 27/2023/SEI/GPCON/GGMON/DIRE5/ANVISA (SEI nº 2270662)

- 25351.907181/2023-42, que sugere a inclusão da substância 1cP-LSD, justificada por meio da Nota Técnica Nº 34/2023/SEI/GPCON/GGMON/DIRE5/ANVISA (SEI nº 2284926).

Registre-se, ainda, que as atualizações periódicas ora propostas não se adequam ao disposto no art. 2º da OS nº 117, de 2022, por se darem por meio de ato normativo principal, editado na forma de Resolução de Diretoria Colegiada (RDC). Nesse particular a GGMON apresentou justificativa da estrutura do ato normativo diferente da prevista nos seguintes termos:

***“Cumpre esclarecer que a Portaria SVS/MS nº 344, de 1998, é o ato normativo principal, que trata da regulamentação geral da matéria, e as atualizações do seu Anexo I são realizadas por meio de atos normativos secundários, editados na forma de Resolução da Diretoria Colegiada.*”**

Dessa forma, não obstante ao atendimento do fluxo regulatório e os procedimentos para os assuntos de atualização periódica disposto no artigo 2º da Orientação de Serviço nº 117/2022, tal estrutura justifica-se pelo fato de a Portaria SVS/MS nº 344/1998 ter sido publicada pela Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, anteriormente às regras que alteraram o formato das atualizações periódicas. Destaco que a

Portaria SVS/MS nº 344/1998 encontra-se em revisão e eventual publicação da norma revisada será realizada pelos instrumentos regulatórios normativos adequados às orientações vigentes.”

Assim, de acordo a manifestação da Assessoria de Melhoria da Qualidade Regulatória (ASREG), conforme PARECER Nº 13/2023/SEI/CPROR/ASREG/GADIP/ANVISA (SEI nº 2283884), restou claro que foram apresentados elementos para justificar a adequação da estrutura do ato normativo diferente da prevista, que será concretizada em conjunto com a revisão, em andamento, da Portaria SVS/MS nº 344/1998.

As atualizações em comento se enquadram nas seguintes motivações: i) Alinhamento às Convenções Internacionais de controle de substâncias; ii) Inclusão nominal das substâncias **Eszopiclona e GBL** por se tratar de controles aplicáveis às moléculas e aos seus sais ésteres, éteres e isômeros; iii) Indicação de deferimento de registro de medicamento contendo substância com potencial de danos à saúde pública e iv) Inclusão de Novas Substâncias Psicoativas (NSP) - **1cP-LSD**, nas listas do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998.

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 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 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.

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.

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.

I) Alinhamento às Convenções Internacionais das quais o Brasil é signatário

Nesse contexto, primeiramente, **passo a análise das substâncias cuja proposta de inclusão se dá em função do cumprimento às convenções internacionais** das quais o Brasil é signatário, conforme NOTA TÉCNICA Nº 25/2023/SEI/GPCON/GGMON/DIRE5/ANVISA (SEI nº 2270251). Importante relembrar, portanto, que cabe ao país obedecer aos ditames das seguintes convenções:

- *Convenção Única sobre Drogas Entorpecentes, de 1961, da qual se originou a Lista de Entorpecentes de Controle Internacional.*
- *Convenção sobre Substâncias Psicotrópicas, de 1971, da qual se originou a Lista de Substâncias Psicotrópicas de Controle Internacional.*
- *Convenção contra o Tráfico Ilícito de Substâncias Entorpecentes e Psicotrópicas, de 1988, da qual se originou a Lista de Precursores e Produtos Químicos frequentemente utilizados na produção ilegal de Substâncias Entorpecentes e Psicotrópicas Sujeitas a Controle Internacional.*

O cumprimento das Convenções Internacionais pelos países signatários, como o Brasil, é mandatário e fiscalizado pela Junta Internacional de Fiscalização de Entorpecentes - JIFE (*International Narcotics Control Board - INCB*), órgão auxiliar da ONU que monitora as práticas adotadas pelas partes com relação às políticas de controle e prevenção do uso indevido de substâncias psicotrópicas, entorpecentes e precursoras.

Vale destacar que a classificação de substâncias nas Convenções se dá com o apoio do Comitê de Especialistas em Dependência de Drogas da Organização Mundial da Saúde (*Expert Committee on Drug Dependence/World Health Organization – ECDD/WHO*), que realiza a análise de substâncias com potencial de dependência, abuso e danos à saúde, com o objetivo de propor recomendações ao Secretário-Geral das Nações Unidas sobre a necessidade e o nível de controle internacional. As recomendações são então submetidas aos países membros em sessão plenária da Comissão de Entorpecentes do Escritório das Nações Unidas contra Drogas e Crime (*Commission on Narcotic Drugs/CND – United Nations Office on Drugs and Crime/UNODC*), que decide sobre as propostas para adicionar, transferir ou excluir substâncias nas listas das Convenções Internacionais.

Dito isso, Durante a 65ª reunião da CND (SEI 2179267), realizada em Viena, em março de 2022, os países membros decidiram pela inclusão de 6 (seis) substâncias - sendo 2 precursoras - em listas de controle das Convenções Internacionais, conforme detalhado na Tabela 1 abaixo:

Tabela 1: Substâncias e recomendações de controle internacional votados

na 65.^a Sessão da Comissão de Entorpecentes e seus respectivos controles nacionais.

SUBSTÂNCIA	CONTROLE INTERNACIONAL	CONTROLE NACIONAL(PORT. 344/98)
Brorfina	Schedule I da Convenção de 1961	Não Controlada
Metonitazeno	Schedule I da Convenção de 1961	Não Controlada
Eutilona	Schedule II da Convenção de 1971	Lista F2 - Substâncias Psicotrópicas Proibidas (Não consta expressamente, se enquadra na estrutura genérica C1)
4-AP	Table I da Convenção de 1988	Não controlada
1-boc-4-AP	Table I da Convenção de 1988	Não controlada
Norfentanil	Table I da Convenção de 1988	Não controlada

Passo à motivação para a inclusão de substância, de forma sintetizada:

1) **Brorfina**: Estudos farmacológicos *in vitro* demonstraram que a brorfina é qualitativamente semelhante a outros opióides sintéticos como morfina, fentanil e isotonitazeno; no que tange ao uso indevido, a detecção da brorfina foi confirmada em pelo menos 60 (sessenta) casos fatais e não fatais de intoxicações envolvendo o uso de múltiplas substâncias; desde 2019, 6 (seis) países notificaram o aparecimento da substância no Sistema de Alerta Prévio (Early Warning System) do Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crimes (UNODC); na 65.^a Sessão da CND, a substância foi incluída na *Schedule I* da Convenção Única sobre Entorpecentes de 1961, na qual estão listadas substâncias altamente viciantes e suscetíveis de abuso.

2) **Metonitazeno**: foi sintetizado pela primeira vez no final da década de 1950 por uma empresa química suíça com o objetivo de desenvolver novas alternativas de opioides à morfina, embora apresentem potente efeitos analgésicos, teve desenvolvimento abandonado devido ao alto risco de eventos adversos, incluindo efeitos depressores respiratórios do metonitazeno que foram estimados em 50 vezes mais do que a morfina. Tendo em vista suas propriedades químicas, o metonitazeno pode ser utilizado para fins recreativos por via intranasal, intravenosa, mas, também pode ser fumado; a partir de 2019, o metonitazeno foi detectado em amostragem forense no Canadá, Estados Unidos e Alemanha; a substância pode ser facilmente encontrada para venda na internet. Ademais, em novembro de 2022 o aparecimento do metonitazeno no Brasil foi reportado à Anvisa pela Superintendência da Polícia Técnico-Científica do Estado de São Paulo (SEI nº 2145808) , o que demonstra que a substância já circula em território nacional como droga de abuso.

3) **Eutilona**: é uma substância da classe das catinonas sintéticas, apresenta estrutura química e semelhanças farmacológicas com as anfetaminas e catinonas. Relatórios sobre materiais apreendidos indicam que a eutilona é distribuída principalmente na forma de comprimidos, cápsulas, cristais e pílulas, sugerindo a administração oral como a via pretendida da substância. No entanto, a administração nasal também foi relatada por usuários em fóruns na internet. No Brasil a substância já é considerada proscrita, uma vez que se enquadra na classe estrutural genérica C1 da Lista F2 (Lista das substâncias psicotrópicas de uso proscrito) do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998. Na 65.^a Sessão da CND, a substância foi incluída na *Schedule I* da Convenção sobre substâncias Psicotrópicas de 1971. Vale destacar que na referida lista estão classificadas todas as substâncias que são de muito pouco ou nenhum valor terapêutico e que apresentam um alto risco de abuso, representando uma ameaça particularmente grave para saúde pública.

4) **4-AP;** **1-boc-4-AP** e **norfentanil**: trata-se de precursores químicos alternativos para a fabricação de fentanila que é uma das principais substâncias que contribuem para a crise dos opioides na América do Norte. Conforme os centros de controle e prevenção de doenças dos Estados Unidos estimaram que, no período de 12 (doze) meses, encerrado em outubro de 2021, mais de 105.000 americanos morreram

de overdose de drogas, com 66% dessas mortes relacionadas a opioides sintéticos, incluindo fentanila.

II) Inclusão nominal das substâncias

Passemos agora às informações e justificativas para inclusão das substâncias Eszopiclona e GBL na especificamente na Lista B1 - Lista das Substâncias Psicotrópicas, que se dá considerando que seu controle se estende às moléculas elencadas nominalmente na referida Lista, aos seus sais ésteres, éteres e isômeros dos compostos listados, conforme justificativa apresentada na NOTA TÉCNICA Nº 26/2023/SEI/GPCON/GGMON/DIRE5/ANVISA (SEI nº 2270489) . Prevê o ADENDO que:

1) ficam também sob controle:

11. os sais, éteres, ésteres e isômeros das substâncias enumeradas acima, sempre que seja possível a sua existência;

Com isso, uma substância se enquadra nos controles da Lista B1, ainda que não esteja citada nominalmente, desde que seja um sal, éster, éter ou isômero de uma substância listada. Apesar da previsão do adendo, ocorre com frequência de a Anvisa ser provocada para se manifestar sobre a incidência do controle aplicável a determinada substância que se enquadra no adendo 1 de determinada Lista.

Cada lista de controle da Portaria SVS/MS nº 344/1998 oferece regramentos particulares às substâncias nela contida. Como exemplo, a importação por pessoas jurídicas de produtos e medicamentos regulares, contendo substâncias controladas pela Lista B1 (ISTA DAS SUBSTÂNCIAS PSICOTRÓPICAS) depende de registro do Licenciamento de Importação - LI no Sistema Integrado de Comércio Exterior - SISCOMEX IMPORTAÇÃO e de Autorização de Importação (AI), previamente concedida pela Anvisa.

Registre-se que com certa frequência a Gerência de Produtos Controlados avalia registros de LI para entrada no país da substância **eszopiclona**, isômero do composto zopiclona (elencado nominalmente na Lista B1), sem AI prévia. Este procedimento está em desacordo com as normas sanitárias, as quais permitem a ausência de AI apenas para substâncias não controladas ou aquelas que constam na Lista C1 - LISTA DAS OUTRAS SUBSTÂNCIAS SUJEITAS A CONTROLE ESPECIAL, mas, exigem a emissão do referido documento para as substâncias sujeitas aos controles da Lista B1, sem distinção entre as substâncias nominalmente elencadas ou que se enquadrem no adendo 1.

Similarmente, em decorrência de interpretação equivocada da norma, a Anvisa é frequentemente questionada à respeito do enquadramento da substância **GBL** nas normas de controle. O GBL é um éster cíclico do GHB, controlado nominalmente pela Lista B1. Nesse sentido, em decorrência do adendo 1 da Lista B1, o GBL, éster do GHB, está sujeito aos mesmos controles aplicáveis às moléculas listadas nominalmente.

No Brasil, as substâncias consideradas drogas para fins legais estão listadas no Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998 (Portaria SVS/MS nº 344/1998). No Anexo I da referida Portaria constam, além das substâncias controladas pelas Convenções internacionais, outras substâncias que o País julga que devem ser controladas, segundo seu contexto nacional.

Dito isso, as inclusões nominais supra mencionadas evitarão o recorrente equívoco na interpretação relativa ao enquadramento das substâncias **eszopiclona e GBL**, atualmente controladas por força do adendo 1 da Lista B1 - Lista das Substâncias Psicotrópicas, sem a aplicação de novos controles às substâncias, uma vez que já estão sujeitas às regras da referida norma.

Menciono ainda, que em decorrência da inclusão nominal das substâncias **eszopiclona e GBL**, na Lista B1, será necessário ajustar os adendos 5 e 11 da referida Lista, com finalidade de clareza textual e normativa, conforme abaixo.

Com relação ao adendo 5, onde se lê:

5) preparações a base de zopiclona em que a quantidade do princípio ativo zopiclona não exceda 7,5 miligramas por unidade posológica, ficam sujeitas a prescrição da Receita de Controle Especial, em 2 (duas) vias e os dizeres de rotulagem e bula devem apresentar a seguinte frase: "VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA

RECEITA.

Deverá ser republicado da seguinte forma:

*5) preparações a base de zopiclona e de **eszopiclona** em que a quantidade dos princípios ativos zopiclona e **eszopiclona**, respectivamente, não excedam 7,5 miligramas por unidade posológica, ficam sujeitas a prescrição da Receita de Controle Especial, em 2 (duas) vias e os dizeres de rotulagem e bula devem apresentar a seguinte frase: "VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA"*

No que diz respeito ao adendo 11, atualmente redigido com a seguinte redação:

11) a importação e a exportação de padrões analíticos à base das substâncias aprobarbital, armodafinila, barbexaclona, bromazolam, cetamina, clorazepam, escetamina, modafinila, perampanel, prolintano, propilexedrina, tiamilal, tiopental, triexifenidil, zaleplona e zopiclona, em que a quantidade do ativo sujeito a controle especial não exceda 500 mg por unidade, não requer Autorização de Importação e Autorização de Exportação, respectivamente. O disposto neste adendo também se aplica aos padrões analíticos à base dos sais, éteres, ésteres e isômeros, assim como dos sais de éteres, de ésteres e de isômeros, das substâncias citadas, a menos que sejam explicitamente excetuados ou constantes de listas de controle mais restrito e desde que a quantidade do ativo sujeito a controle especial não ultrapasse o limite especificado.

Passará a ser redigido da seguinte maneira, após publicação:

A importação e a exportação de padrões analíticos à base das substâncias aprobarbital, armodafinila, barbexaclona, bromazolam, cetamina, clorazepam, escetamina, **eszopiclona**, **GBL**, modafinila, perampanel, prolintano, propilexedrina, tiamilal, tiopental, triexifenidil, zaleplona e zopiclona, em que a quantidade do ativo sujeito a controle especial não exceda 500 mg por unidade, não requer Autorização de Importação e Autorização de Exportação, respectivamente. O disposto neste adendo também se aplica aos padrões analíticos à base dos sais, éteres, ésteres e isômeros, assim como dos sais de éteres, de ésteres e de isômeros, das substâncias citadas, a menos que sejam explicitamente excetuados ou constantes de listas de controle mais restrito e desde que a quantidade do ativo sujeito a controle especial não ultrapasse o limite especificado

III) Indicação de deferimento de registro de medicamento contendo substância com potencial de danos à saúde pública

No **que se refere substância mavacanteno**, a justificativa se encontra na NOTA TÉCNICA Nº 27/2023/SEI/GPCON/GGMON/DIRE5/ANVISA (SEI nº 2270662) para inclusão na lista C1 (LISTA DAS OUTRAS SUBSTÂNCIAS SUJEITAS A CONTROLE ESPECIAL - Sujeitas a Receita de Controle Especial em duas vias), em razão de deferimento de registro do medicamento CAMZYOS (publicação de deferimento em 02/01/2023), da empresa Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.

O medicamento está indicado para tratamento de pacientes adultos com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (CMHO) sintomática de classificação II e III da New York Heart Association (NYHA), para melhora da capacidade funcional, da classificação NYHA e dos sintomas (CID -I42.1 Cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica). O medicamento é apresentado na forma farmacêutica de cápsula dura, para uso oral nas concentrações de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg. Cada embalagem contém 28 cápsulas.

A proposta de inclusão da substância como sendo de controle especial está justificada no fato de que a Gerência de Eficácia e Segurança (GESEF), durante a análise do dossiê de registro observou, em estudos toxicológicos não clínicos, eventos adversos de teratogenicidade, ocorridos em duas espécies de animais (ratos e coelhos) em exposições a doses semelhantes àquelas alcançadas na dose humana máxima recomendada (MRHD). Ainda há a preocupação em relação a interação medicamentosa entre o mavacanteno e contraceptivos orais, devendo este ser um ponto de atenção.

Ocorre que registro do medicamento com a substância mavacanteno foi publicado equivocadamente antes da resposta sobre o pedido de controle por parte da gerencia de eficácia e segurança da Agência.

Segundo dados constantes na bula, o medicamento é contraindicado na gravidez. Os estudos em animais identificaram teratogenicidade, e o efeito do mavacanteno na gravidez humana é desconhecido. Com base em dados de animais, o mavacanteno pode causar danos fetais quando administrado em mulheres grávidas, sendo necessário informar as mulheres com potencial reprodutivo que recebem a terapia com mavacanteno do risco potencial para o feto. Foi indicada ainda a necessidade de se assegurar o uso de contraceptivos altamente eficazes e prevenir gravidez durante o tratamento, e **por pelo menos 4 meses após a sua descontinuação**. O resultado negativo para teste de gravidez deve ser confirmado em mulheres com potencial reprodutivo, antes de iniciar o tratamento com CAMZYOS (mavacanteno). Se a paciente engravidar durante o tratamento, o uso deve ser descontinuado imediatamente.

Conforme a proposta de bula apresentada pela empresa (SEI 2077216), o CAMZYOS (mavacanteno) é contraindicado nos seguintes casos:

- Pacientes com FEVE <55% no início do tratamento com CAMZYOS (mavacanteno)
- **Mulheres grávidas ou mulheres com potencial de engravidar que não usem métodos contraceptivos altamente eficazes** e que, portanto, possam ficar grávidas durante o tratamento. Em estudos não clínicos, CAMZYOS (mavacanteno) demonstrou ser teratogênico em duas espécies animais (ratos e coelhos). Mulheres em idade fértil devem ser orientadas a utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes.

Dessa forma, identifica-se que a inclusão na lista C1 do Anexo I da Portaria SVS/MS 344/98, de forma similar a outras substâncias sujeitas a controle especial que apresentam potencial teratogênico, é uma medida apropriada para a redução do risco de danos.

A proposta de RDC institui a obrigatoriedade da prescrição por meio de Receitas de Controle Especial, dado que a sua dispensação somente poderá ser efetuada mediante receita, sendo a "1ª via - Retida no estabelecimento farmacêutico" e a "2ª via - Devolvida ao Paciente", de forma que o risco do uso do produto sem a adequada orientação profissional é mitigado. Indica-se, ainda, a necessidade de emissão de termo de responsabilidade/esclarecimento e uso de métodos contraceptivos para pacientes do sexo feminino com potencial reprodutivo, de forma a documentar adequadamente o processo de esclarecimento. Assim, a dispensação pelo farmacêutico deverá ser acompanhada por Termo de Responsabilidade / Esclarecimento para pacientes, nos modelos propostos em anexo (SEI nº 2220310).

IV) Inclusão de Novas Substâncias Psicoativas (NSP)

Por fim, **passo à motivação para a análise da necessidade de inclusão da substância 1cP-LSD, considerada uma Nova Substancia Psicoativa (NSP)**.

As Novas Substâncias Psicoativas (NSP), assim denominadas pelo Escritório das Nações Unidas sobre Drogas Crimes (UNODC), são substâncias que têm sido utilizadas de forma abusiva, para fins recreativos, mas, que não constam nas Convenções internacionais de controle de substâncias. Por esse motivo, as NSP são comercializadas como alternativas legais às substâncias controladas.

O aparecimento dessas novas substâncias, não controladas pelas legislações vigentes, em uma velocidade e variedade sem precedentes, representa um desafio para as autoridades de governo competentes pelo controle de drogas de todos os países.

No cenário nacional, muitas NSPs são apreendidas pelas autoridades policiais, encontradas em um contexto de uso recreativo e abusivo. Para que essas substâncias sejam consideradas drogas para fins penais, como definido pela Lei nº 11.343/2006, é necessária a inclusão em lista do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998. Após a inclusão, poderão

ser tomadas as devidas medidas de controle e repressão, com o objetivo de evitar a disseminação dessas NSP's para proteger a saúde da população.

No cenário do mercado de drogas a regulação de uma droga de abuso leva ao surgimento de outros compostos com estruturas parcialmente alteradas. Esses novos compostos, denominados de NSP, são desenvolvidos para burlar a legislação e podem ser comercializados livremente, uma vez que ainda não constam nos instrumentos regulatórios proibitivos dos países.

Nesse contexto, a Anvisa disponibiliza aos laboratórios forenses vinculados à Polícia Federal e às Secretarias de Segurança Pública dos Estados e do Distrito Federal um Formulário online para Notificação de Novas Substâncias Psicoativas. O objetivo é que as NSP's circulando no país sejam rapidamente comunicadas à Agência, conferindo celeridade à inclusão na lista de substâncias proibidas da Portaria SVS/MS nº 344/1998.

A dietilamida do ácido lisérgico, abreviadamente conhecida como LSD ou, conforme a Denominação Comum Internacional, +(-)lisérgida, é uma droga alucinógena serotoninérgica capaz de induzir poderosos efeitos psicodélicos em humanos.

Classificada como uma das drogas mais potentes conhecidas, ela é uma substância controlada internacionalmente pela Lista I da Convenção das Nações Unidas de 1971 sobre Substâncias Psicotrópicas, onde estão as substâncias que apresentam alto risco de abuso que representam ameaça grave à saúde pública, com muito pouco ou nenhum valor terapêutico. No Brasil, a substância está classificada na Lista F2 (Listas das substâncias psicotrópicas de uso proscrito no Brasil) do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998.

A substância 1cP-LSD, apresenta estrutura derivada do LSD com a adição de um grupo ciclopropanocarbonil ligado ao átomo de nitrogênio do ciclo do anel indol. De forma sumarizada, apresento a seguir os aspectos levantados relacionados à substância **1cP-LSD**, que caracterizam a necessidade de controle, quais sejam: apresenta estrutura similar ao LSD, estudos indicam que atua como pró-fármaco para o LSD, estudos indicam que produz efeitos comportamentais semelhantes ao LSD in vivo, não apresenta uso legítimo conhecido, pode ser facilmente obtida na internet; relatos de usuários indicam seu uso para fins recreativos e efeitos semelhantes ao LSD, foi notificada por diversos países ao UNODC como uma NSP, já é controlada nacionalmente por alguns países (Alemanha, Japão, Turquia e Reino Unido) e foi apreendida pela Polícia Federal na forma de selos.

Em fevereiro de 2023, a Polícia Federal notificou sobre o aparecimento em território nacional da 1cP-LSD, substância derivada do LSD e enquadrada no conceito de NSP, conforme o documento (SEI nº 2284920).

Dito isso, a GPCON sugere a inclusão da substância **1cP-LSD** no **adendo 16 da Lista F2**, o qual dispõe que não será exigida a Autorização de Importação/Exportação de padrões analíticos em que a quantidade do ativo sujeito a controle especial não exceda 500 mg por unidade. A disposição se aplica aos padrões à base das substâncias que não se encontram sob controle internacional das Convenções, a fim de facilitar o acesso a padrões para pesquisa, sem prejudicar o controle necessário para coibir o uso indevido.

Exposto tudo isso, cabe destacar ainda que a Portaria SVS/MS nº 344/1998 proíbe a produção, fabricação, importação, exportação, comércio e uso de substâncias e medicamentos proscritos. Excetuam-se dessa proibição, as atividades exercidas por Órgãos e Instituições devidamente autorizados com a estrita finalidade de desenvolver pesquisas e trabalhos médicos e científicos.

Também como consequência da inclusão nas Listas da Portaria SVS/MS nº 344/1998, passam a ser tipificadas, na Lei nº 11.343/2006 (norma para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas), as condutas indevidas que utilizem essa substância, o que representa uma medida de proteção à saúde e de enfrentamento ao problema das drogas.

No que se refere à dispensa de AIR, explica a área técnica 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.

Em relação à participação social, por se tratar de proposta normativa que visa estabelecer controles esperados para substâncias que não apresentam uso legítimo conhecido, têm sido encontradas em contexto de uso abusivo e recreativo, comercializadas como alternativa legal a substâncias já controladas, inclusive em território nacional, a realização de Consulta Pública não se apresenta como opção produtiva ou necessária.

Por fim, em relação à instrução processual, a ASREG manifestou-se por meio do PARECER Nº PARECER Nº 13/2023/SEI/CPROR/ASREG/GADIP/ANVISA(SEI nº 2283884), 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 2316742) 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 Única 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, para a inclusão das substâncias: Lista "B1": eszopiclona e GBL, Lista "C1": Mavacanteno, Lista "D1": 1-boc-4-AP, 4-AP e Norfentanila; Lista "F1": Brorfina e Metonitazeno; Lista "F2": 1cP-LSD e indicação nominal da Eutilona, bem como as seguintes alterações: Adendo 5 da Lista "B1"; Adendo 11 da Lista "B1"; Adendo 1 da Lista "D2" e Adendo 16 da Lista "F2".

É o Voto que submeto à apreciação da Diretoria Colegiada.

Referencias:

1. World Health Organization. Critical Review Report: Brophine. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/m/item/brophine-critical-review-report>>. Acesso em: 15 dez. 2022.
2. World Health Organization. Critical Review Report: Metonitazene. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/m/item/metonitazene---critical-review-report>>. Acesso em: 15 dez. 2022.
3. World Health Organization. Critical Review Report: Eutylone. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/m/item/eutylone-critical-review-report>>. Acesso em: 15 dez. 2022.
4. News: April 2022 – UNODC: Three precursors of the most common synthesis routes used in illicit fentanyl manufacture now under international control. Disponível em: <<https://www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/b152bda5-5d71-4f7e-9d68-1bdd9af04a83>>. Acesso em: 15 dez. 2022.
5. SCHEDULING PROCEDURES UNDER THE INTERNATIONAL DRUG CONTROL CONVENTIONS. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://www.unodc.org/res/commissions/CND/Mandate_Functions/scheduling-elearning-tutorial_html/Brochure_on_the_Scheduling_Procedures_under_the_International_Drug_Control_Conventions.pdf>. Acesso em: 16 dez. 2022.
6. Lysergide (LSD) drug profile | www.emcdda.europa.eu. Disponível em:

<https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/lsd_en>. Acesso em: 10 mar. 2023.

7. BRANDT, S. D. et al. Return of the lysergamides. Part VI: Analytical and behavioural characterization of 1 cyclopropanoyl *d* lysergic acid diethylamide (1CP LSD). **Drug Testing and Analysis**, v. 12, n. 6, p. 812–826, 20 abr. 2020.

8. **WHERE TO BUY 1P 200G LSD | LSD 1P 200G**. Disponível em:

<<https://groups.google.com/g/rec.motorcycles/c/gnmgb2DIUh0?pli=1>>. Acesso em: 13 mar. 2023.

9. **1cP-LSD blotters 100µg (microgram)**. Disponível em:

<<https://www.rsreformshop.nl/en/1cp-lsd-blotters-100g-microgram.html>>. Acesso em: 13 mar. 2023.

10. **Search NPS Data**. Disponível em: <<https://www.unodc.org/LSS/NpsFinding/List?pageNumber=0>>. Acesso em: 13 mar. 2023.

11. PUBCHEM. **1-Cyclopropionyl lsd**. Disponível em:

<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/155884675>>. Acesso em: 10 mar. 2023.

12. LOCKPICKER. **1cP-LSD**. Disponível em: <<https://psychonautwiki.org/wiki/1cP-LSD>>.

Acesso em: 13 mar. 2023.

13. **UNODC - Urgent control measures for LSD and similar hallucinogen**. Disponível em:

<https://www.unodc.org/unodc/en/Resolutions/resolution_1968-05-23_6.html>. Acesso em: 10 mar. 2023.

14. TANAKA, R. et al. Identification of LSD analogs, 1cP-AL-LAD, 1cP-MIPLA, 1V-LSD and LSZ in sheet products. **Forensic Toxicology**, 21 fev. 2023.

15. **1cP-LSD (also 1-Cyclopropionyl-lysergic acid diethylamide;1-Cyclopropionyl-d-lysergic acid diethylamide) : Erowid Exp: Main Index**. Disponível em:

<https://erowid.org/experiences/subs/exp_1cPLSD.shtml>. Acesso em: 13 mar. 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Meirelles Fernandes Pereira, Diretor**, em 29/03/2023, às 12:17, 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 **2308011** e o código CRC **7A87F57F**.