

RELATÓRIO DE ANÁLISE DE IMPACTO REGULATÓRIO SOBRE PRODUTOS DE CANNABIS PARA FINS MEDICINAIS

Brasília – 2023

Gerência de Medicamentos Específicos, Fitoterápicos, Dinamizados,
Notificados e Gases Medicinais
Gerência-Geral de Medicamentos
Segunda Diretoria



LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AFE: Autorização de Funcionamento de Empresa

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AS: Autorização Sanitária

BPAC: Boas Práticas Agrícolas e de Colheita

BPC: Boas Práticas Clínicas

BPDA: Boas Práticas de Distribuição e/ou Armazenagem

BPF: Boas Práticas de Fabricação

BPMF: Boas Práticas de Manipulação em Farmácias

CBD: Canabidiol

CFF: Conselho Federal de Farmácia

CFM: Conselho Federal de Medicina

CFO: Conselho Federal de Odontologia

CP: Consulta Pública

DCB: Denominações Comuns Brasileiras

DICOL: Diretoria Colegiada

DOU: Diário Oficial da União

ECDD: Comitê de Especialistas sobre Dependência de Drogas

EMCDDA: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction

EMA: European Medicines Agency

FB: Farmacopeia Brasileira

GELAS: Gerência de Laboratórios de Saúde Pública

GFARM: Gerência de Farmacovigilância

GGFIS: Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária

GGMED: Gerência-Geral de Medicamentos

GMESP: Gerência de Medicamentos Específicos, Fitoterápicos, Dinamizados, Notificados e Gases Medicinais

GPCON: Gerência de Produtos Controlados

HPRA: Health Products Regulatory Authority

IFA: Insumo Farmacêutico Ativo

IFAV: Insumo Farmacêutico Ativo Vegetal

JIFE: Junta Internacional de Fiscalização de Entorpecentes

MS: Ministério da Saúde

NRA: Notificação de Receita A

NRB: Notificação de Receita B

OMS: Organização Mundial da Saúde

ONU: Organização das Nações Unidas

PIC/S: Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica

PL: Projeto de Lei

PGR: Plano de Gerenciamento de Risco

RDC: Resolução de Diretoria Colegiada da Anvisa

REBLAS: Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde

RPBR: Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco

RCE: Receita de Controle Especial

RNLVISA: Rede Nacional de Laboratórios de Vigilância Sanitária

SNGPC: Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados

SNVS: Sistema Nacional de Vigilância Sanitária

THC: Delta-9-tetraidrocanabinol ou Δ^9 -THC

VISA: órgão distrital, estadual ou municipal de vigilância sanitária

WHO: World Health Organization

ÍNDICE

IDENTIFICAÇÃO DA AIR – Processo SEI nº 25351.912833/2022-80.....	6
RELATÓRIO DE AIR.....	7
I. Sumário Executivo.....	7
II. Identificação do Problema Regulatório.....	10
Contextualização	10
Caracterização do problema regulatório.....	15
III. Identificação dos Agentes Afetados pelo Problema Regulatório.....	22
IV. Identificação da Fundamentação Legal.....	28
V. Definição dos Objetivos a Serem Alcançados	32
Alinhamento dos objetivos da atuação regulatória em relação aos objetivos definidos no Plano Estratégico 2020-2023 da Anvisa	35
VI. Mapeamento da Experiência Internacional	36
Aspectos introdutórios e contextualização	36
Modelos regulatórios existentes e suas principais características	37
Considerações finais	40
VII. Participação Social.....	42
Reuniões com grupos de atores específicos	42
E-Participa.....	53
VIII. Descrição das Possíveis Alternativas para Enfrentamento do Problema Regulatório	96
Alternativas não normativas	96
Alternativa normativa: revisão da RDC nº 327 de 2019.....	100
• Prazo de validade da Autorização Sanitária e possibilidade de sua renovação ou prorrogação	102
• Revisão dos requisitos referentes ao monitoramento analítico dos produtos de Cannabis	107
• Requisitos referentes às atividades de dispensação	110
Aspectos da RDC nº 327 de 2019 relacionados à qualidade e segurança dos produtos de Cannabis	118
Revisão dos requisitos referentes ao monitoramento da segurança pós-comercialização dos produtos de Cannabis	134
Requisitos referentes às atividades de manipulação	138
Alternativas selecionadas para comparação nas etapas posteriores	148
IX. Exposição dos Possíveis Impactos das Alternativas Identificadas	150
Prazo de validade da Autorização Sanitária	151

Aspectos específicos da RDC nº 327/2019 relacionados à qualidade e à segurança dos produtos de Cannabis.....	158
Requisitos referentes às atividades de dispensação.....	167
Monitoramento de produtos de Cannabis.....	172
Requisitos referentes às atividades de manipulação.....	174
X. Comparação de Alternativas.....	183
Alternativas selecionadas.....	207
XI. Identificação e Definição dos Efeitos e Riscos.....	208
XII. Estratégia de Implementação, Monitoramento e Avaliação.....	210
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	212

IDENTIFICAÇÃO DA AIR – Processo SEI nº 25351.912833/2022-80



MACROTEMA

Medicamentos



TEMA

Revisão da regulamentação de produtos de Cannabis para fins medicinais (revisão da RDC nº 327/2019)



UNIDADE RESPONSÁVEL

Gerência de Medicamentos Específicos, Fitoterápicos, Dinamizados, Notificados e Gases Medicinais – GMESP



DATA DE CONCLUSÃO DO DOCUMENTO

29 de novembro de 2023

Redação

Maíra Ribeiro de Souza – GMESP

Daniela Aparecida dos Reis Arquete – GMESP

Colaboração

GMESP

João Paulo Silvério Perfeito

Ana Cecília Bezerra Carvalho

Carina Freitas Franca

Luana Janine Lopes da Costa

Paulo Victor Dantas Xavier

Raquel Marcolongo

GPCON

Renata de Moraes Souza

Moema Luisa Silva Macedo

Thiago Brasil Silvério

GELAS

Danilo Feitoza Melo

Graziela Costa Araújo

Julierme Gonçalves da Silva

GFARM

Ana Cleire Ferreira de O. G. de Araujo

Júlia Souza Vidal

GGFIS

Marcelo Sidi Garcia

GCPAF

Elisa da Silva Braga Boccia

Revisão e aprovação

João Paulo Silvério Perfeito – Gerente da GMESP

RELATÓRIO DE AIR

I. Sumário Executivo



1

Problema Regulatório

Dificuldades em atender às demandas de parte da população por produtos medicinais à base de Cannabis que supram as suas necessidades terapêuticas de forma racional.

Objetivos

GERAL:

Possibilitar a disponibilização, no mercado nacional, de produtos de Cannabis de qualidade, com base nas melhores evidências disponíveis de eficácia e segurança.

ESPECÍFICOS:

1. Estabelecer mecanismos para o uso seguro e racional dos derivados de Cannabis com base nas evidências científicas disponíveis;
2. Promover ações de divulgação científica para esclarecimento da população, principalmente dos atores envolvidos, acerca das evidências existentes para embasamento do uso racional da Cannabis para fins medicinais e dos riscos associados;
3. Desenvolver ações, dentro do escopo de atuação da Anvisa, visando à ampliação do acesso aos produtos medicinais obtidos a partir de *Cannabis sativa* em termos de custo, qualidade e disponibilidade;
4. Desenvolver ações, dentro do escopo de atuação da Anvisa, visando à facilitação das atividades de pesquisa sobre a espécie *Cannabis sativa*;
5. Contribuir para a discussão sobre os potenciais usos da espécie, com base em evidências, buscando convergência entre abordagens adotadas internacionalmente sobre as melhores práticas; e
6. Fomentar a discussão participativa, a qualificação do setor produtivo e o aprimoramento da atuação regulatória considerando, sobretudo, a avaliação do modelo existente, que definiu a categoria regulatória de produtos de Cannabis.



2



3

Possíveis Alternativas Regulatórias

- Não normativas: Guia; Perguntas e Respostas; Ações de comunicação.
- Normativa: Revisão de critérios e requisitos definidos na RDC nº 327 de 2019 referentes a temas específicos.
- Manutenção do *status quo*.

Alternativa Regulatória Sugerida

Alternativa normativa: Revisão de critérios e requisitos definidos na RDC nº 327 de 2019 referentes a temas específicos.



Possíveis Impactos da Alternativa Sugerida

- Todos os impactos positivos e negativos identificados, referentes à alternativa normativa sugerida, constam descritos na Seção IX deste Relatório.

Resumo

- A crescente demanda relativa ao uso medicinal de produtos derivados de *Cannabis sativa* para condições não atendidas pelas terapias disponíveis no mercado continua a desafiar mundialmente as autoridades reguladoras. Esse desafio relaciona-se, sobretudo, ao fato de que mesmo havendo promissor trabalho no sentido da confirmação da eficácia e da segurança dos produtos obtidos dessa espécie vegetal, até o momento, o número de condições clínicas para as quais há evidências científicas sólidas ainda é limitado. Desta forma, internacionalmente, vem sendo aprovadas normas que enquadram produtos derivados da Cannabis em categoria específica, diferente de medicamentos, de modo a permitir o acesso, controlado, a produtos de qualidade, porém sem todos os requisitos do processo regulatório de medicamentos.
- Em caráter excepcional e transitório, a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 327, publicada em 11/12/2019, criou a categoria regulatória de “produtos de Cannabis”, a qual abrange os produtos industrializados para uso medicinal que contenham insumos ativos obtidos da espécie vegetal *C. sativa*. Para importação, fabricação e comercialização desses produtos em território brasileiro, as empresas devem solicitar à Anvisa a sua Autorização Sanitária (AS), considerando os requisitos dispostos na referida norma.
- A AS têm prazo de cinco anos, contados a partir da sua publicação. Durante esse período, a empresa interessada em dar continuidade à comercialização do produto no país, deve solicitar a sua regularização como medicamento, com base na RDC nº 24/2011 (específico) ou RDC nº 26/2014 (fitoterápico). Os produtos que não se adequarem terão a sua AS cancelada. O disposto na RDC nº 327/2019 reflete, assim, o caráter transitório da categoria regulatória criada.
- Apesar dos avanços alcançados nos últimos anos, o cenário de 2019, que apontava para uma situação de evidências científicas confirmatórias da eficácia limitadas para grande parte das condições clínicas, ainda se mantém.

- Adicionalmente, o prazo de cinco anos estabelecido pode ser considerado insuficiente para condução de estudos adequados para a caracterização, de forma conclusiva e robusta, do perfil de eficácia e segurança de um produto de Cannabis.
- A revogação da RDC nº 327/2019 e, conseqüentemente, o fim dessa categoria regulatória, certamente resultaria em maior dificuldade de acesso aos produtos por parte dos pacientes, em maior risco e em fator limitante para regularização futura desses produtos como medicamentos.
- Nesse sentido, após Análise de Impacto Regulatório, que também considerou nova avaliação dos contextos nacional e internacional, está sendo proposta a revisão da norma atual com a manutenção da categoria de produtos de Cannabis, porém sem descaracterizar a transitoriedade de suas AS, visto que as autorizações são concedidas na ausência da avaliação apropriada da relação benefício-risco desses produtos apoiada em evidências científicas sólidas.
- Com a alternativa regulatória sugerida prezou-se, novamente, pelo equilíbrio entre a viabilização de acesso aos produtos obtidos da *C. sativa* para fins medicinais e a promoção do seu uso racional, reforçando os mecanismos de controle dos riscos associados.

II. Identificação do Problema Regulatório

Contextualização

A regulação do acesso à espécie vegetal *Cannabis sativa* para fins medicinais tem sido objeto de discussão por autoridades da área da saúde de diversos países, inclusive no Brasil, motivada principalmente pela crescente demanda observada nas últimas décadas pelo uso terapêutico dos derivados dessa planta, sobretudo por pacientes portadores de condições debilitantes e refratárias às alternativas de tratamento existentes (ARQUETE, 2022; PERFEITO, 2020; PERFEITO, 2022; SOUZA, 2022; SOUZA; HENRIQUES; LIMBERGER, 2022).

No entanto, apesar dos recentes avanços do conhecimento científico acerca das propriedades terapêuticas da *C. sativa* e de alguns dos seus constituintes isolados, principalmente canabidiol (CBD) e Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC), o número de condições patológicas para as quais há evidências científicas sólidas de eficácia de produtos medicinais obtidos a partir dessa espécie ainda é limitado (Figura 1) (EMCDDA, 2018; WHITING *et al.*, 2015).

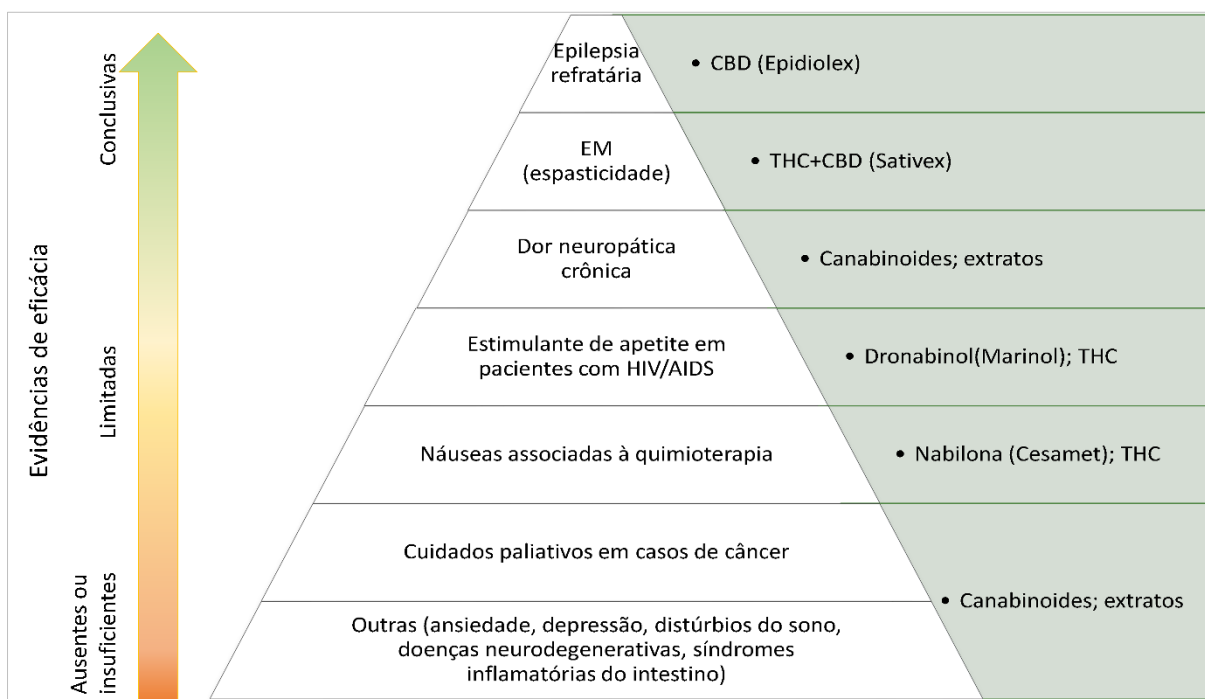


Figura 1: Principais alegações terapêuticas de *C. sativa* e seus derivados relatadas em literatura. Fonte: Adaptado a partir de SOUZA (2022).

Entre os diversos fatores que contribuem para que essa lacuna de evidências científicas persista até a atualidade destacam-se as dificuldades impostas pelas políticas de controle internacionais vigentes, bem como a tendência de evitar a investigação de assuntos sensíveis ou controversos (LEGARE; RAUP-KONSAVAGE; VRANA, 2022; SMALL, 2015).

Esse cenário se reflete em número reduzido de produtos farmacêuticos passíveis de registro pelas vias regulatórias aplicáveis a medicamentos propriamente ditos (EMCDDA, 2018; HPRA, 2017; PERFEITO, 2022; SOUZA; HENRIQUES; LIMBERGER, 2022). Nesse contexto, muitas das demandas de pacientes por produtos medicinais obtidos a partir de *C. sativa* não são atendidas pelos medicamentos registrados ou passíveis de registro até o momento (SOUZA; HENRIQUES; LIMBERGER, 2022). Em consequência, parte da população tende a identificar os requisitos regulatórios existentes como “entraves burocráticos” ao acesso a esses produtos, enquanto a maior barreira a ser superada advém especialmente das lacunas de evidências científicas de eficácia e segurança (HPRA, 2017; apud SOUZA, 2022).

Diante desse contexto, autoridades regulatórias de diversos países têm adotado estratégias para regulamentar os produtos de Cannabis destinados ao uso medicinal que envolvem o estabelecimento de mecanismos de autorização alternativos à via de registro de medicamentos (EMCDDA, 2018; HPRA, 2017; PERFEITO, 2020; PERFEITO, 2022; SOUZA; HENRIQUES; LIMBERGER, 2022). No Brasil, a evolução do marco regulatório sobre esse tema tem sido notável desde 2015, a partir das discussões técnico-científicas iniciadas em 2014 e impulsionadas inicialmente pela crescente demanda da sociedade, em especial de pacientes e familiares, instituições de ensino e de pesquisa e setor produtivo (ARQUETE, 2022). Muitas dessas demandas foram traduzidas em ações judiciais para a definição de requisitos relativos ao uso de *C. sativa* com finalidade científica e medicinal e para a concessão do acesso aos produtos à base dessa espécie para tratamentos específicos da saúde (ARQUETE, 2022).

Como primeiro passo regulatório nesse sentido, realizado pela Anvisa, cita-se a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 03, de 26 de janeiro de 2015, que atualizou o Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998 (BRASIL, 1998), retirando o CBD da Lista F, referente às substâncias de uso proscrito no Brasil, e incluindo esse canabinoide na Lista C1, de outras substâncias sujeitas a controle especial (ANVISA, 2015a). Desde então, algumas Resoluções foram publicadas pela Anvisa de forma a simplificar o processo de importação de produtos medicinais obtidos a partir da *C. sativa*, em caráter excepcional, por pessoas físicas para uso próprio, sendo a primeira delas a RDC nº 17, de 06 de maio de 2015 (ANVISA, 2015b).

A RDC nº 130, de 05 de dezembro de 2016, autorizou a prescrição, exclusivamente por médicos, de medicamentos à base de Cannabis destinados ao uso humano, desde que regularmente registrados pela Anvisa (ANVISA, 2016c). No ano seguinte, foi publicado o primeiro registro no Brasil de medicamento contendo insumos ativos obtidos de *C. sativa*, o Mevatyl® (27 mg THC/mL + 25 mg CBD/mL, *spray* oral), com indicação para o tratamento sintomático da espasticidade relacionada à esclerose múltipla (ANVISA, 2017a). Até o momento, Mevatyl® (registrado em outros países como Sativex®) se mantém como o único produto com ativos derivados da Cannabis regularmente registrado no Brasil como medicamento.

Mais recentemente, foi publicada a RDC nº 327, de 09 de dezembro de 2019 (ANVISA, 2019b), que criou a categoria transitória de produtos de Cannabis, a qual abrange os produtos industrializados (fitofármaco ou fitoterápico) contendo insumos ativos obtidos da *C. sativa* com predominância do canabinoide CBD e que sejam destinados ao uso medicinal humano.

A publicação dessa norma foi motivada principalmente pela crescente demanda por disponibilização desses produtos no mercado brasileiro. A RDC nº 327 de 2019, que entrou em vigor em março de 2020, estabelece os procedimentos relativos à concessão da Autorização Sanitária (AS) para a fabricação e a importação dos produtos supracitados, bem como os requisitos para sua comercialização, prescrição, dispensação, monitoramento e fiscalização em território nacional. Essa categoria de produtos é sujeita a um processo mais simplificado de regularização quando comparado à via convencional de registro de medicamentos, não sendo requerida, nos termos da Resolução, a apresentação de provas de eficácia por parte da empresa solicitante da AS, o que não exclui a obrigatoriedade de que tais produtos sejam comprovadamente submetidos aos mesmos procedimentos de Boas Práticas de Fabricação e controle de qualidade aplicáveis a medicamentos. Assim, os produtos de Cannabis não recebem um registro definitivo como medicamentos, mas sim uma autorização válida pelo prazo improrrogável de 05 (cinco) anos.

De acordo com a RDC nº 327 de 2019, a dispensação dos produtos de Cannabis, somente em farmácias sem manipulação e drogarias, está condicionada à prescrição por profissional médico devidamente habilitado pelo respectivo Conselho de Classe, que assiste o paciente e assume a responsabilidade pela definição da indicação e do esquema posológico do produto, bem como pela supervisão de uso deste. Ainda de acordo com a referida norma, os produtos de Cannabis podem ser prescritos quando esgotadas as alternativas terapêuticas existentes. A prescrição de produtos com teor de THC até 0,2% deve ser acompanhada de Notificação de Receita do tipo “B”. Já a prescrição dos produtos com teor de THC superior a 0,2% é limitada a pacientes terminais ou em situações clínicas irreversíveis que sejam refratárias a outros tratamentos, devendo ser acompanhada de Notificação de Receita do tipo “A” (ANVISA, 2019b).

A publicação da RDC nº 327 de 2019 representou um importante avanço no sentido do atendimento às demandas de pacientes não responsivos a outras opções terapêuticas disponíveis no mercado brasileiro. Conforme levantamento realizado na base de dados da Gerência de Medicamentos Específicos, Fitoterápicos, Notificados, Dinamizados e Gases Medicinais – GMESP, área responsável na Anvisa pela análise das petições de Autorização Sanitária para produtos de Cannabis, desde o início da vigência da RDC nº 327 de 2019 (março de 2020) até 31/10/2023 foram protocoladas 131 petições de AS na Agência, tendo sido deferidas 31 nesse período. Outras 38 petições estão aguardando sua análise técnica na Gerência e as demais (62) encontram-se em análise ou foram encerradas/indeferidas. Dos produtos já autorizados, 19 são identificados como CBD (fitofármacos) e 12 como extratos de Cannabis (fitoterápicos) (Figuras Figura 22 e 3). As Autorizações Sanitárias concedidas podem ser consultadas no portal da Anvisa: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/cannabis/>.

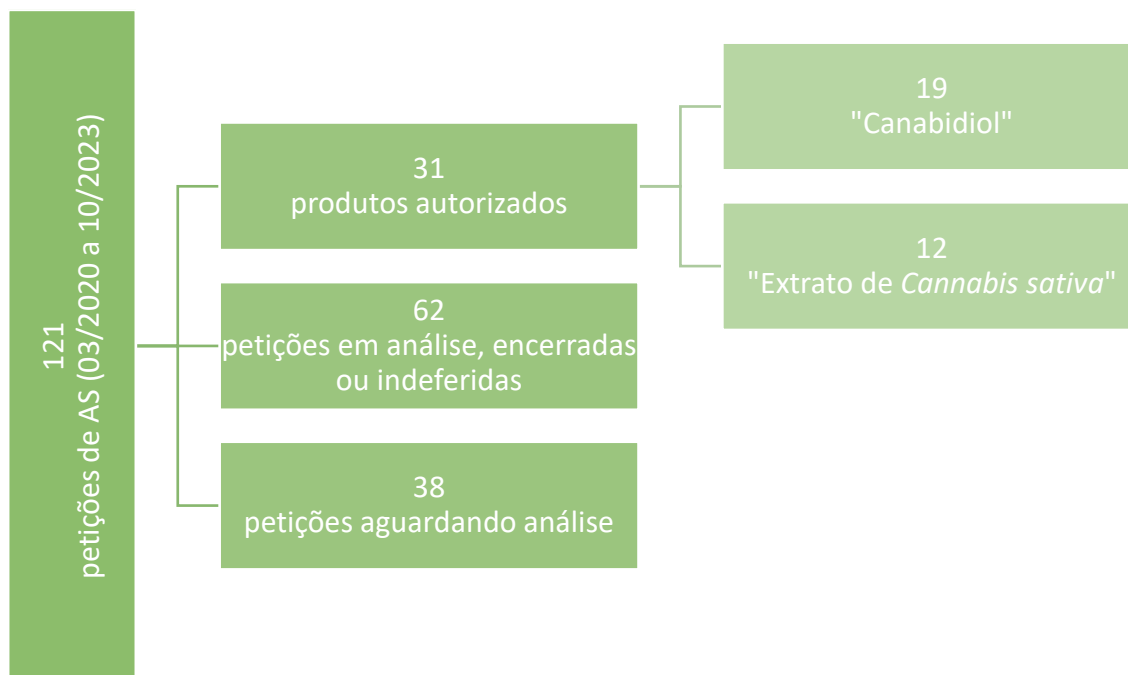


Figura 2: Quantitativo de petições protocoladas e produtos de Cannabis autorizados (de 03/2020 a 10/2023). Dados extraídos de controle interno da GMESP/GGMED/Anvisa ou publicados no portal da Anvisa.



Canabidiol

- CANABIDIOL ACTIVE PHARMACEUTICA 20 MG/ML
- CANABIDIOL AURA PHARMA 50 MG/ML
- CANABIDIOL BELCHER 150 MG/ML
- CANABIDIOL COLLECT 20 MG/ML
- CANABIDIOL EASE LABS 100 MG/ML
- CANABIDIOL FARMANGUINHOS 200 MG/ML
- CANABIDIOL GREENCARE 23,75 MG/ML
- CANABIDIOL HERBARIUM 200 MG/ML
- CANABIDIOL MANTECORP FARMASA 23,75 MG/ML
- CANABIDIOL NUNATURE 17,18 MG/ML
- CANABIDIOL NUNATURE 34,36 MG/ML
- CANABIDIOL PRATI-DONADUZZI 200 MG/ML; 50 MG/ML; 20 MG/ML
- CANABIDIOL PROMEDIOL 200 MG/ML
- CANABIDIOL VERDEMED 20 MG/ML
- CANABIDIOL VERDEMED 23,75 MG/ML
- CANABIDIOL VERDEMED 50 MG/ML
- CANABIDIOL VERDEMED 50 MG/ML
- CANABIDIOL VERDEMED 100 MG/ML
- CANABIDIOL VERDEMED 200 MG/ML



Extrato

- EXTRATO DE CANNABIS SATIVA CANN 10 PHARMA 200 MG/ML
- EXTRATO DE CANNABIS SATIVA CANNABR 10 MG/ML
- EXTRATO DE CANNABIS SATIVA CANNTEN 200 MG/ML
- EXTRATO DE CANNABIS SATIVA GREENCARE 160,32 MG/ML
- EXTRATO DE CANNABIS SATIVA GREENCARE 79,14 mg/mL
- EXTRATO DE CANNABIS SATIVA MANTECORP FARMASA 160,32 MG/ML
- EXTRATO DE CANNABIS SATIVA PROMEDIOL 200 MG/ML
- EXTRATO DE CANNABIS SATIVA ZION MEDPHARMA 200 MG/ML
- EXTRATO DE CANNABIS SATIVA EASE LABS 79,14 MG/ML
- EXTRATO DE CANNABIS SATIVA HERBARIUM 43 MG/ML
- EXTRATO DE CANNABIS SATIVA AURA PHARMA 200 MG/ML
- EXTRATO DE CANNABIS SATIVA MANTECORP FARMASA 79,14 MG/ML

Figura 3: Identificação dos produtos de Cannabis autorizados (de 22/04/2020 a 31/10/2023). Fonte: portal eletrônico da Anvisa (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/cannabis/>).

Em consulta aos sítios eletrônicos de redes de farmácias do país, em 18/05/2023, verificou-se que estavam disponíveis no mercado nacional soluções orais à base de CBD e de extrato de *Cannabis sativa*, em frascos de 10 mL e 30 mL, autorizados para 05 (cinco) empresas distintas e em diferentes concentrações. Os preços variavam de aproximadamente R\$ 200,00 (20 mg CBD/mL) a R\$ 2.500,00 (200 mg CBD/mL). Cabe ressaltar que não há controle de preços estabelecido para a categoria regulatória de produtos de Cannabis.

O cenário regulatório atual, marcado pela RDC nº 327 de 2019, possui características de um modelo de transição (ARQUETE, 2022; SOUZA; HENRIQUES; LIMBERGER, 2022), com a previsão de que os produtos de Cannabis sejam regularizados como medicamentos, nos termos das normas específicas vigentes sobre fitoterápicos e medicamentos específicos, até o vencimento de sua Autorização Sanitária (ANVISA, 2019b; PERFEITO, 2020; PERFEITO, 2022). No entanto, para que o registro de tais produtos como medicamentos seja possível, faz-se necessária a apresentação de evidências de segurança e eficácia com dados pertinentes às indicações terapêuticas pleiteadas, o que aponta para a necessidade de investimentos em pesquisas, que podem ser incentivadas por revisões do marco regulatório atual no que diz respeito à viabilização do acesso à espécie vegetal para atividades de pesquisa, envolvendo, inclusive, a regulamentação do seu cultivo com essa finalidade.

Atualmente, além da aquisição dos produtos autorizados nos termos da RDC nº 327 de 2019 e dispensados em farmácias sem manipulação e drogarias, pessoas físicas podem obter permissões individuais para importação de produtos derivados de Cannabis para uso próprio, mediante prescrição, conforme estabelecido atualmente na RDC nº 660, de 30 de março de 2022 (ANVISA, 2022a; PERFEITO, 2022).

Dados extraídos dos registros de pacientes que obtiveram autorização excepcional da Anvisa, entre dezembro de 2014 e maio de 2017, para importação de produtos à base de CBD em associação com outros canabinoides com fim terapêutico, foram utilizados em um estudo com o objetivo de descrever as características e condições clínicas desses pacientes (MOTA *et al.*, 2019). As características dos pacientes estudadas foram: i) demográficas (sexo e idade); ii) geográficas (região e Unidade da Federação); iii) diagnósticos médicos por códigos da CID-10; iv) especialidades médicas que prescreveram os produtos; e v) produtos com pretensão de importação pelos pacientes ou responsáveis (principais produtos e país de importação). Foram identificados 1.713 pacientes registrados no banco de dados da Anvisa, dos quais 61,7% apresentaram idade \leq 19 anos. Os quadros de epilepsia (62,9%), dor crônica (3,8%) e doença de Parkinson (3,6%) foram os códigos da CID-10 mais frequentes. Entre os produtos solicitados para uso terapêutico, 15 (57,7%) não constavam em norma da Anvisa. Tais achados vão ao encontro das determinações previstas na Resolução nº 2.113, de 16 de dezembro de 2014 do Conselho Federal de Medicina (CFM), que aprovou o uso compassivo de CBD para tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias aos tratamentos convencionais.

No entanto, os produtos importados têm, em geral, custo elevado para o paciente e muitos não são registrados como medicamentos nos países de origem e, dessa forma, podem ter sido disponibilizados sem a devida avaliação de sua qualidade, segurança e eficácia por autoridade sanitária competente.

Além disso, não há garantias de que tais produtos sejam obtidos em conformidade com as Boas Práticas de Fabricação ou que tenham seus parâmetros relevantes de qualidade devidamente monitorados. Portanto, a constância dos efeitos terapêuticos desse tipo de produto não pode ser assegurada de forma apropriada (SOUZA, 2022). Adicionalmente, dadas as dificuldades de acesso aos produtos tecnicamente elaborados, muitos pacientes ainda recorrem a estratégias alternativas como o autocultivo (OLIVEIRA; VIEIRA; AKERMAN, 2020), o que acarreta riscos (BHATTACHARYYA *et al.*, 2012; CRIPPA *et al.*, 2016; HPRA, 2017), conforme discutido posteriormente neste Relatório.

Caracterização do problema regulatório

O processo de identificação do problema regulatório e levantamento de suas causas e consequências envolveu a participação de representantes das seguintes áreas da Anvisa:

- Gerência de Medicamentos Específicos, Fitoterápicos, Dinamizados, Notificados e Gases Medicinais (GMESP);
- Gerência de Produtos Controlados (GPCON);
- Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS);
- Gerência de Laboratórios de Saúde Pública (GELAS);
- Gerência de Farmacovigilância (GFARM); e
- Gerência-Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados (GGPAF).

As discussões foram conduzidas em Oficinas realizadas por videoconferência e mediadas pela Coordenação de Assessoramento em Análise de Impacto Regulatório (COAIR)/ASREG, entre os dias 6 e 26/07/2022.

O problema regulatório foi caracterizado após aplicação de ferramentas de *brainstorming*, seguidas da discussão conjunta dos aspectos levantados e síntese das informações. Com base nos resultados das discussões conduzidas durante as Oficinas, foi proposta a seguinte definição para o problema:

Dificuldades em atender às demandas de parte da população por produtos medicinais à base de Cannabis que supram as suas necessidades terapêuticas de forma racional.

a) Causas diretas e causas raízes

O levantamento das causas do problema regulatório também foi realizado durante as Oficinas e envolveu a aplicação de ferramentas de *brainstorming*, seguidas da identificação das causas primárias e da aplicação do método dos “5 porquês” para a discussão das causas raízes associadas a cada uma das causas primárias. Foram identificadas, então, 14 causas raízes distintas (17 no total), relacionadas a 6 causas primárias (Figura 4).

Entre as causas identificadas, destaca-se o estigma construído historicamente em torno da *C. sativa*, sustentado por uma percepção exacerbada dos riscos relacionados ao seu potencial uso abusivo (NUTT, 2009; NUTT; KING; PHILLIPS, 2010) e reforçado pela criminalização do seu uso (HATHAWAY; COMEAU; ERICKSON, 2011; SEDDON; FLOODGATE, 2020). Esse estigma prejudica o reconhecimento dos potenciais benefícios de uso da Cannabis em determinadas condições clínicas e influencia os processos de tomada de decisão por parte de reguladores e atores políticos, dificultando a revisão das políticas de controle existentes sobre a espécie, tanto no cenário nacional quanto internacional (SOUZA, 2022; SOUZA; HENRIQUES; LIMBERGER, 2022). Dessa forma, o acesso à Cannabis e seus derivados, mesmo para fins científicos, permanece dificultado, o que, por sua vez, contribui para a manutenção de lacunas em termos de evidências de eficácia e segurança de seu uso medicinal (BRIDGEMAN; ABAZIA, 2017; GELLER; OLIVEIRA, 2021; HUTCHISON et al., 2019; SMALL, 2015).

Segundo GOTTSCHLING et al. (2020), o número de estudos clínicos envolvendo *C. sativa* e seus derivados tende a aumentar conforme as barreiras culturais e os entraves legais ao seu acesso para fins de pesquisa diminuem. Outro fator dificultador da consolidação das evidências científicas existentes é a diversidade fenotípica da espécie no que diz respeito à sua constituição fitoquímica, associada à falta de padronização e caracterização adequada dos insumos e medicamentos avaliados clinicamente (BRIDGEMAN; ABAZIA, 2017), o que prejudica o processo de comparação entre os resultados obtidos em diferentes estudos (EMCDDA, 2018; HPRA, 2017; LEGARE; RAUP-KONSAVAGE; VRANA, 2022; SARMA et al., 2020).

Cabe ressaltar que os canabinoides podem apresentar perfis farmacológicos distintos, sendo que alguns exercem efeitos antagônicos sobre determinados receptores ou outros alvos moleculares (PERTWEE, 2014; RUSSO, 2016; RUSSO; MARCU, 2017; BOGGS et al., 2018; STASILOWICZ et al., 2021). Consequentemente, as atividades terapêuticas dos insumos ativos obtidos a partir da *C. sativa* são diretamente dependentes das proporções relativas entre os canabinoides presentes, bem como do perfil de constituintes de outras classes de metabólitos secundários. Em razão disso, os resultados de estudos clínicos conduzidos com determinado produto contendo um tipo de insumo específico não podem ser extrapolados a outros com características distintas. Além disso, as falhas metodológicas de parte dos estudos disponíveis (GOLDSTEIN, 2020) também constituem obstáculos à construção de uma base sólida de conhecimento científico que suporte o uso racional de produtos medicinais de Cannabis.

Por fim, destaca-se que a eficácia desses produtos pode variar conforme o grupo populacional ou as características e necessidades terapêuticas individuais dos pacientes, que podem ser complexas do ponto de vista clínico. Somam-se a isso, as potenciais interações farmacológicas entre os constituintes da espécie e outros fármacos usados concomitantemente, que não podem ser negligenciadas (HPRA, 2017).

Diante desse cenário, o processo de tomada de decisão regulatória quanto ao uso de produtos obtidos da *C. sativa* para fins medicinais torna-se complexo, uma vez que a deficiência de estudos clínicos robustos que embasem a definição de indicações terapêuticas e esquemas posológicos constitui uma barreira à aprovação desses como medicamentos, bem como um fator dificultador da promoção do seu uso racional.

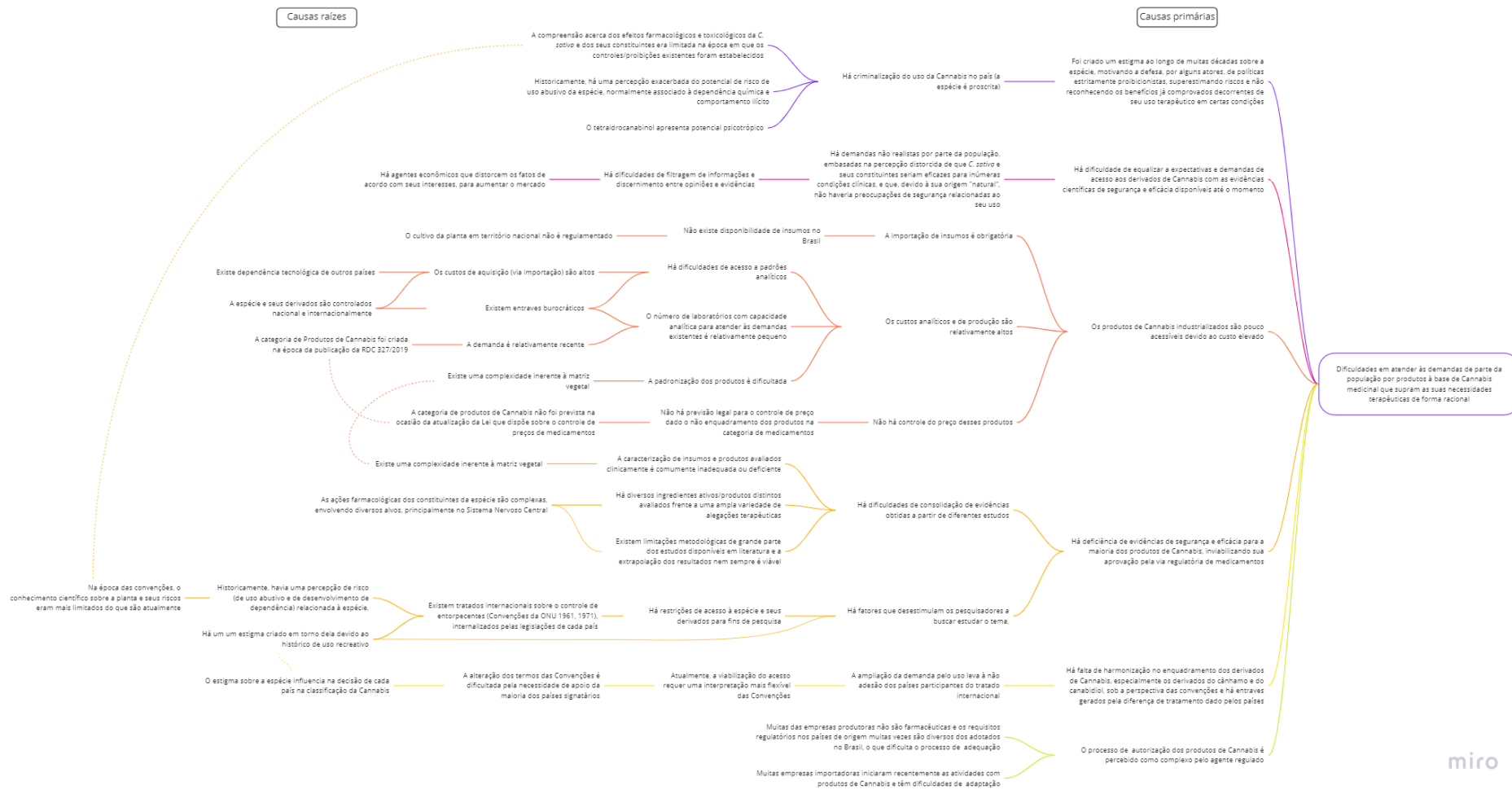


Figura 4: Diagrama de causas do problema regulatório definido e suas relações. As causas primárias foram relacionadas às suas respectivas causas raízes aplicando a metodologia dos "5 porquês". O digrama foi gerado utilizando a plataforma Miro®.

Para além das limitações supracitadas, o atendimento às demandas de parte da população por acesso a produtos medicinais à base de *C. sativa* também é dificultado pelo custo elevado dos produtos industrializados obtidos a partir dessa espécie. Entre os fatores que contribuem para esse cenário, destacam-se o enquadramento atual dos produtos de Cannabis em uma categoria regulatória distinta dos medicamentos, não sendo atualmente sujeita ao controle de preços; os custos analíticos e de produção relativamente altos; e a impossibilidade legal de cultivo da espécie em território nacional, que inviabiliza a autonomia de obtenção de insumos.

Por fim, no contexto da era da pós-verdade, em que crenças e percepções por muitas vezes prevalecem sobre a objetividade dos fatos, o alinhamento das expectativas e demandas de acesso à Cannabis para fins medicinais às evidências científicas de segurança e eficácia existentes é um processo desafiador (SOUZA; HENRIQUES; LIMBERGER, 2022). A divulgação de informações inverídicas ou distorcidas, a maioria proveniente de agentes com interesses econômicos na exploração do mercado dos produtos obtidos a partir da Cannabis, é um dos principais fatores que contribuem para a criação de demandas não realistas em parte da população, embasadas principalmente na percepção equivocada de que não há preocupações de segurança relacionadas ao uso desses produtos, bem como na valorização exacerbada de supostos benefícios do uso terapêutico destes em condições para as quais as provas científicas de eficácia são insuficientes ou mesmo inexistentes (MACEDO et al., 2022).

b) *Consequências*

De forma análoga, o levantamento das consequências diretas e indiretas do problema foi conduzido a partir de *brainstorming*, nas Oficinas, seguido da construção de um diagrama de afinidades em que as consequências foram correlacionadas entre si (Figura 5). Foram identificadas 24 consequências distintas, sendo 4 diretas e 20 indiretas.

Entre as consequências do problema levantado, destaca-se a falta de equidade no acesso aos produtos tecnicamente elaborados, principalmente em função de fatores como preço e disponibilidade. De um lado, há pacientes que, podendo arcar com os custos inerentes à apresentação de ações judiciais, recorrem a essa estratégia para solicitar o custeio pelo Sistema Único de Saúde (SUS) de produtos obtidos a partir da *C. sativa*, incluindo aqueles importados que não foram devidamente regularizados no Brasil e, muitas vezes, tampouco são registrados como medicamentos ou produtos análogos nos países de origem (BRASIL. CÂMARA DOS DEPUTADOS, 2015; OLIVEIRA; VIEIRA; AKERMAN, 2020). Nesse cenário, não há evidência de uma relação benefício-custo favorável do custeio de produtos que não tiveram sua segurança, eficácia e qualidade devidamente demonstradas e avaliadas (SOUZA; HENRIQUES; LIMBERGER, 2022). Somam-se a isso as dificuldades existentes no que diz respeito ao estabelecimento de estratégias de monitoramento efetivas desse tipo de produto.

Por outro lado, diante da dificuldade de acesso a produtos industrializados, muitos pacientes ainda recorrem a estratégias alternativas como as redes não regularizadas de fornecimento e o autocultivo (OLIVEIRA; VIEIRA; AKERMAN, 2020), colocando-se em risco devido à falta de padronização e controles adequados durante a obtenção desse tipo de produto (CÁCERES GUIDO et al., 2020; DINIS-OLIVEIRA, 2019; SOUZA; HENRIQUES; LIMBERGER, 2022). Nesse sentido, destaca-se a preocupação quanto aos potenciais efeitos do THC e de outros canabinoides psicoativos diante da falta de monitoramento apropriado de seus teores (BHATTACHARYYA et al., 2012; CRIPPA et al., 2016). Em longo prazo, podem ser observados efeitos como a promoção de distúrbios psiquiátricos crônicos, dependência e prejuízos cognitivos, especialmente em crianças e adolescentes, cujo sistema nervoso central ainda se encontra em fase de desenvolvimento (BHATTACHARYYA et al., 2012; HPRA, 2017; HAZEKAMP, 2018).

Outro fator relevante a ser destacado é que, no cenário regulatório atual, a regularização de produtos de Cannabis nos termos da RDC nº 327 de 2019 não requer a apresentação de evidências científicas de segurança e eficácia, mas apenas de justificativas técnicas para aspectos relativos ao desenvolvimento do produto, como aqueles relacionados à formulação e via de administração. Como as indicações terapêuticas desse tipo de produto não são definidas com embasamento em estudos clínicos durante o processo de sua autorização e, no contexto nacional, não há uma lista de condições diagnósticas elegíveis previamente definidas, essa definição fica a cargo dos profissionais prescritores (ARQUETE, 2022; SOUZA; HENRIQUES; LIMBERGER, 2022). Nessa perspectiva, diante da insuficiência das evidências científicas de eficácia existentes para suportar a indicação desses produtos para demandas mais frequentes dos pacientes, é comum que os profissionais prescritores adotem uma postura relutante em assumir tal responsabilidade (EMCDDA, 2018).

A ausência de diretrizes terapêuticas claras também prejudica o uso racional dos produtos de Cannabis, podendo levar à frustração de expectativas dos pacientes. Ademais, há potenciais impactos negativos sobre o processo de construção de conhecimento acerca dos perfis de segurança desses produtos, considerando que, muitas vezes, o estabelecimento de relações causais entre o seu uso e determinados eventos adversos é dificultado em face da ausência de informações provenientes de estudos clínicos. Cabe ressaltar, ainda, que a ausência de exigências regulatórias no que diz respeito à comprovação da segurança e eficácia de produtos obtidos a partir de *C. sativa* constitui um fator com potencial desmotivador das iniciativas de pesquisa científica envolvendo a espécie, contribuindo, assim, para a perpetuação das lacunas de conhecimento existentes.



Figura 5: Diagrama de consequências do problema regulatório identificado e suas relações. O diagrama foi gerado utilizando a plataforma Miro®.

Por fim, observa-se que existe uma pressão de parte da sociedade pelo estabelecimento de abordagens regulatórias mais permissivas no que diz respeito ao acesso à *C. sativa* e aos seus produtos para fins medicinais, motivada principalmente pela comparação do marco regulatório brasileiro com outros modelos existentes em alguns países, com impactos sobre a forma como os debates acerca do tema são conduzidos no âmbito do Congresso Nacional (BRASIL. CÂMARA DOS DEPUTADOS, 2015). Somam-se a isso as dificuldades de compreensão por parte dos agentes interessados das limitações das estratégias regulatórias mais permissivas, principalmente no que diz respeito à capacidade destas de assegurar a qualidade, segurança e eficácia dos produtos obtidos a partir de *C. sativa* se comparadas às vias regulatórias convencionais aplicadas a medicamentos (HPRA, 2017), bem como da real relação benefício-risco desses produtos, em função principalmente da disseminação de informações distorcidas (MACEDO *et al.*, 2022), conforme discutido previamente neste Relatório.

Esses fatores também se refletem nas percepções da sociedade sobre as abordagens adotadas pela Anvisa acerca do tema, podendo ter impactos sobre a credibilidade da Agência. Nesse contexto, o processo de construção e aprimoramento do marco regulatório relacionado a esse assunto é afetado pelas dificuldades na tomada de decisões racionais e embasadas em evidências científicas (SOUZA; HENRIQUES; LIMBERGER, 2022).

III. Identificação dos Agentes Afetados pelo Problema Regulatório

Nas Oficinas foram discutidos os principais atores afetados direta ou indiretamente pelo problema regulatório definido, tendo sido identificados os seguintes:

- Pacientes e Associações de pacientes usuários de produtos de Cannabis e seus familiares;
- Médicos e seus conselhos de classe;
- Farmacêuticos e seus conselhos de classe;
- Membros da comunidade acadêmica;
- Setor produtivo;
- Empresas importadoras e distribuidoras;
- Anvisa;
- Órgãos locais de vigilância sanitária;
- Laboratórios terceirizados, da Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS);
- Laboratórios públicos de controle de qualidade;
- Ministério da Saúde;
- Poder judiciário;
- Poder legislativo.

No quadro apresentado a seguir consta uma discussão sucinta das áreas de interesse, dos efeitos do problema regulatório e das expectativas de cada agente supracitado.

Atores	Áreas de interesse	Efeitos do problema	Expectativas
<p>Pacientes e Associações de pacientes e seus familiares</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Tratamento terapêutico – Qualidade de vida – Acesso aos produtos, a custo viável e em menor tempo – Uso racional – Assistência médica e monitoramento dos efeitos 	<p>Poucos produtos regularizados disponíveis no mercado brasileiro, com custos elevados, o que leva muitos pacientes a buscarem autocultivo, Associações e produtos não regularizados.</p> <p>Pacientes carecem de informações precisas e adequadas sobre produtos, modo e tempo de uso e monitoramento de efeitos adversos, o que leva a inseguranças e interpretações equivocadas sobre benefícios e riscos associados.</p>	<p>Possibilidade de tratamento da saúde e alívio de sintomas, com melhora da qualidade de vida.</p> <p>Aumento da oferta de produtos no mercado nacional, com qualidade verificada, a preços acessíveis e que atendam às necessidades clínicas do paciente.</p> <p>Otimização do tempo para obtenção do produto.</p> <p>Acesso a informações claras sobre os riscos e benefícios do tratamento, seja por meio de materiais orientativos ou durante as consultas médicas; além da disponibilização de informações completas e específicas sobre o produto em sua rotulagem, de forma a favorecer o seu uso adequado.</p>
<p>Médicos e seus conselhos de classe</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Aquisição de conhecimento técnico-científico – Acesso ou produção de evidências de segurança e eficácia – Pesquisa – Prescrição e regulamentação dessa atividade 	<p>Poucos produtos disponíveis no mercado brasileiro.</p> <p>Carência de informações precisas e adequadas sobre os produtos e de dados de segurança e eficácia que subsidiem a prescrição individualizada e a orientação para o uso racional.</p> <p>Dificuldades metodológicas e burocráticas para realização de pesquisas científicas.</p>	<p>Disponibilização de subsídios técnico-científicos e diretrizes terapêuticas, com amparo legal, que proporcionem segurança às atividades de assistência ao paciente, prescrição do produto, indicação de uso e posologia, orientação para uso racional e monitoramento de efeitos.</p> <p>Realização de pesquisas conclusivas, que resultem em evidências clínicas confiáveis sobre a segurança e a eficácia dos produtos.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> – Assistência e monitoramento do paciente 		
Farmacêuticos e seus conselhos de classe	<ul style="list-style-type: none"> – Dispensação e regulamentação dessa atividade – Orientação para uso racional 	Escassez de informações precisas e adequadas sobre os produtos e a atividade de dispensação específica.	Divulgação de informações claras em rótulos, normas e materiais orientativos sobre os produtos, principalmente relacionadas a modo de uso, efeitos terapêuticos esperados e possíveis efeitos adversos, de forma a aprimorar a atividade de dispensação e o uso racional.
Membros da comunidade acadêmica	<ul style="list-style-type: none"> – Aquisição de conhecimento técnico-científico – Pesquisa 	Professores e pesquisadores enfrentam dificuldades metodológicas e restrições legais para condução de pesquisas científicas, destacando-se as barreiras de acesso a materiais, a morosidade dos processos de obtenção de autorizações e a escassez de investimentos.	<p>Condições de caracterização adequada dos insumos e produtos avaliados clinicamente.</p> <p>Fomento à pesquisa e facilitação de sua condução, a partir do acesso à espécie e seus derivados para fins científicos.</p>
Setor produtivo	<ul style="list-style-type: none"> – Fabricação – Comercialização – Atendimento às Boas Práticas – Desenvolvimento e adequação dos produtos – Procedimentos para regularização 	<p>Fabricantes de produtos e de insumos enfrentam dificuldades para atender a determinados requisitos técnicos e legais e para adequar empresas e produtos aos procedimentos de regularização.</p> <p>Faltam referências farmacopeicas e harmonização da legalização do tema entre os países.</p>	<p>Possibilidade de fabricar ou exportar e comercializar seus produtos no mercado brasileiro.</p> <p>Diretrizes normativas condizentes com seus processos fabris ou que possam ser atendidas com adequação viável dos produtos.</p> <p>Consolidação da regulação do tema no Brasil, e avanços na discussão no sentido da harmonização internacional.</p> <p>Procedimentos de regularização sanitária de empresas e produtos que sejam claros, céleres e menos burocráticos.</p>

Empresas importadoras e distribuidoras	<ul style="list-style-type: none"> – Comercialização – Distribuição – Adequação às Boas Práticas – Adequação dos produtos às normas – Controle de qualidade – Procedimentos para regularização 	Dificuldades para atender a requisitos técnicos e legais e para adequar empresas e produtos aos procedimentos de regularização.	<p>Possibilidade de importar e comercializar produtos no mercado brasileiro.</p> <p>Diretrizes normativas condizentes com seus processos de trabalho ou que possam ser atendidas com adequação viável dos produtos.</p> <p>Consolidação da regulação do tema no Brasil, e avanços na discussão no sentido da harmonização internacional.</p> <p>Procedimentos de regularização sanitária de empresas e produtos que sejam claros, céleres e menos burocráticos.</p>
Laboratórios (terceirizados) da rede REBLAS	<ul style="list-style-type: none"> – Análises – Validação de métodos – Aquisição de insumos e padrões analíticos – Boas Práticas 	Analistas carecem de informações precisas e adequadas sobre metodologias e de referências farmacopeicas, e enfrentam dificuldades de acesso a materiais e recursos.	<p>Acesso a insumos e padrões analíticos para validação e realização das análises.</p> <p>Divulgação de informações claras e padronizadas em rótulos, normas e materiais orientativos sobre os produtos.</p> <p>Disponibilização de referências farmacopeicas e especificações harmonizadas para a espécie e seus derivados.</p>
Laboratórios públicos de controle de qualidade	<ul style="list-style-type: none"> – Análises – Validação de métodos – Aquisição de insumos e padrões analíticos – Boas Práticas – Monitoramento 	Analistas carecem de informações precisas e adequadas sobre metodologias e de referências farmacopeicas, e enfrentam dificuldades de acesso materiais e recursos.	<p>Acesso a insumos e padrões analíticos para validação e realização das análises.</p> <p>Divulgação de informações claras e padronizadas em rótulos, normas e materiais orientativos sobre os produtos.</p> <p>Disponibilização de referências farmacopeicas e especificações harmonizadas para a espécie e seus produtos derivados.</p>

			<p>Publicação de diretrizes para monitoramento dos produtos.</p> <p>Capacitação de analistas e instrumentalização dos laboratórios oficiais para realização das análises.</p>
Anvisa	<ul style="list-style-type: none"> – Regulação: autorização, inspeção, fiscalização, monitoramento, arrecadação etc. – Farmacopeia Brasileira 	<p>Necessidade de alocar pessoal e participar/realizar eventos para estudar, discutir e propor soluções regulatórias e não regulatórias sobre o tema, bem como para monitoramento pós-mercado, revisão de normas e procedimentos.</p> <p>Há diversas demandas por parte da população, que por vezes são conflitantes entre si, e precisam ser conciliadas nos processos de tomada de decisão.</p>	<p>Proposição e implementação de medidas que atendam às expectativas dos atores envolvidos com o tema.</p>
Órgãos locais de vigilância sanitária	<ul style="list-style-type: none"> – Inspeção – Fiscalização – Monitoramento 	<p>Profissionais de VISA carecem de informações precisas e adequadas sobre os produtos e de orientações legais para suas ações.</p> <p>Dificuldade de acesso a dados de comercialização dos produtos e subnotificação de eventos adversos ou queixas técnicas relacionadas aos produtos.</p> <p>Dificuldade de executar programa de monitoramento frente à complexidade analítica dos produtos e a ausência de parâmetros claros de controle de qualidade.</p>	<p>Publicação de diretrizes claras e objetivas sobre o tema a fim de nortear as atividades realizadas.</p> <p>Definição de parâmetros de controle de qualidade dos produtos e elaboração de métodos oficiais na Farmacopeia Brasileira.</p> <p>Capacitação dos agentes de VISA sobre o tema.</p> <p>Acesso contínuo a dados de comercialização e importação dos produtos para definição de matriz de risco que auxilie na amostragem de programas de monitoramento.</p>

		Dificuldade de tratar as demandas judiciais direcionadas aos estados, municípios e Distrito Federal.	Aprimoramento do debate técnico-científico com redução da interferência do poder judiciário.
Ministério da Saúde	<ul style="list-style-type: none"> – Políticas públicas – Fomento à pesquisa – Gerenciamento de recursos do SUS – Elaboração de diretrizes técnicas 	<p>Entraves para inclusão do tema no âmbito das políticas públicas e para viabilizar o fomento à realização de pesquisas.</p> <p>Há diversas demandas por parte da população, que por vezes são conflitantes entre si, e precisam ser conciliadas nos processos de tomada de decisão.</p>	<p>Evolução das evidências científicas de segurança e eficácia relacionadas ao uso terapêutico da espécie e de seus derivados, de forma a subsidiar a elaboração de políticas públicas voltadas para o acesso da população aos produtos, com custo viável, além de embasar a divulgação de informações claras e objetivas sobre o tema.</p> <p>Publicação de normativas pelos órgãos competentes, voltadas à regularização de produtos com perfis de risco-benefício favoráveis.</p> <p>Redução do volume de ações judiciais para acessos aos produtos.</p>
Poder judiciário	– Ações judiciais	Pacientes, familiares e Associações recorrem ao sistema judiciário para obtenção do acesso aos produtos e regulamentação do tema.	Atendimento às demandas judiciais já existentes e, ao mesmo tempo, redução do volume de novas ações.
Poder legislativo	– Proposição, discussão e aprovação de Projetos de Lei	<p>Câmara e Senado discutem legislação federal sobre o tema, podendo complementar ou conflitar outras medidas adotadas.</p> <p>Há diversas demandas por parte da população, que por vezes são conflitantes entre si, e precisam ser conciliadas nos processos de tomada de decisão.</p>	Regulação do tema pelos órgãos competentes, dentro de suas atribuições, para que os pontos não contemplados em seu escopo de atuação sejam tratados em Projetos de Lei.

IV. Identificação da Fundamentação Legal

Em conformidade com a Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, é missão da Anvisa promover e proteger a saúde da população e intervir nos riscos decorrentes da produção e do uso de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária, em ação coordenada com os estados, municípios e o Distrito Federal, de acordo com os princípios do SUS, para melhoria da qualidade de vida da população brasileira (BRASIL, 1999). O art. 8º da Lei estabelece que:

Art. 8º Incumbe à Agência, respeitada a legislação em vigor, regulamentar, controlar e fiscalizar os produtos e serviços que envolvam risco à saúde pública.

§ 1º Consideram-se bens e produtos submetidos ao controle e fiscalização sanitária pela Agência:

I - Medicamentos de uso humano, suas substâncias ativas e demais insumos, processos e tecnologias;

(...)

Os medicamentos que contêm insumos ativos obtidos a partir de espécies vegetais podem ser enquadrados como medicamentos fitoterápicos, nos termos da RDC nº 26, de 13 de maio de 2014 (ANVISA, 2014) ou específicos, nos termos da RDC nº 24, de 14 de junho de 2011 (ANVISA, 2011a). Essa classificação regulatória depende das características dos insumos ativos presentes e de seu grau de purificação.

Também estão sob escopo de atuação da Anvisa os produtos de Cannabis, categoria criada por ocasião da publicação da RDC nº 327 de 2019 (ANVISA, 2019b), com base na previsão do § 4º do art. 8º supracitado, que define: “A Agência poderá regulamentar outros produtos e serviços de interesse para o controle de riscos à saúde da população, alcançados pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária”. São objetos de regulação por parte da Anvisa, ainda, as substâncias sujeitas a controle especial e seus precursores, de acordo com a Portaria SVS/MS nº 344 de 1998, publicada pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 1998).

Cannabis e seus derivados são atualmente sujeitos a controles estabelecidos em âmbito internacional nos termos das Convenções da Organização das Nações Unidas (ONU) de 1961, sobre Substâncias Entorpecentes, e de 1971, sobre Substâncias Psicotrópicas, das quais o Brasil é signatário. Atualmente, *C. sativa* consta na Lista I da Convenção de 1961, que estabelece proibições sobre as atividades de cultivo, produção, distribuição, comercialização e uso, exceto para fins medicinais e científicos (UNITED NATIONS COMMISSION ON NARCOTIC DRUGS, 2020a; UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME, 2013).

No Brasil, essas Convenções foram internalizadas por meio dos Decretos Legislativos [nº 5, de 1964](#) e [nº 88 de 1972](#), que aprovam a Convenção de 1961 e suas emendas; do [Decreto nº 76.248, de 1975](#), que promulga o Protocolo de Emendas à Convenção de 1961; e do [Decreto nº 79.388, de 1977](#), que promulga a Convenção de 1971.

A Lei nº 11.343 de 2006, que trata das políticas públicas sobre drogas e da instituição do Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas – SISNAD (BRASIL, 2006), definiu, em seu art. 66, que as drogas seriam as substâncias entorpecentes, psicotrópicas, precursoras e outras sob controle especial da Portaria MS/SVS nº 344 de 1998 (BRASIL, 1998), a qual estabelece, em seu Anexo I, as listas dessas substâncias. Cannabis consta na Lista E (plantas proscritas e seus derivados, que podem originar substâncias entorpecentes e/ou psicotrópicas); e THC está na Lista F2, de substâncias psicotrópicas de uso proscrito no Brasil.

A atualização para alterar, incluir ou excluir substâncias dessas listas é de competência da Anvisa, a qual tem recebido, nos últimos anos, diversas demandas da sociedade, incluindo cidadãos, instituições de ensino e pesquisa, setor produtivo, bem como ações judiciais, para a definição de requisitos que permitam a concessão da autorização para o cultivo de plantas com finalidade científica e medicinal, conforme previsto na Lei nº 11.343 de 2006, e para a importação de produtos à base de Cannabis para tratamentos específicos da saúde. Diante desse contexto, mudanças significativas na regulação do controle do acesso a tais produtos foram tratadas pela Anvisa (Figura 6).

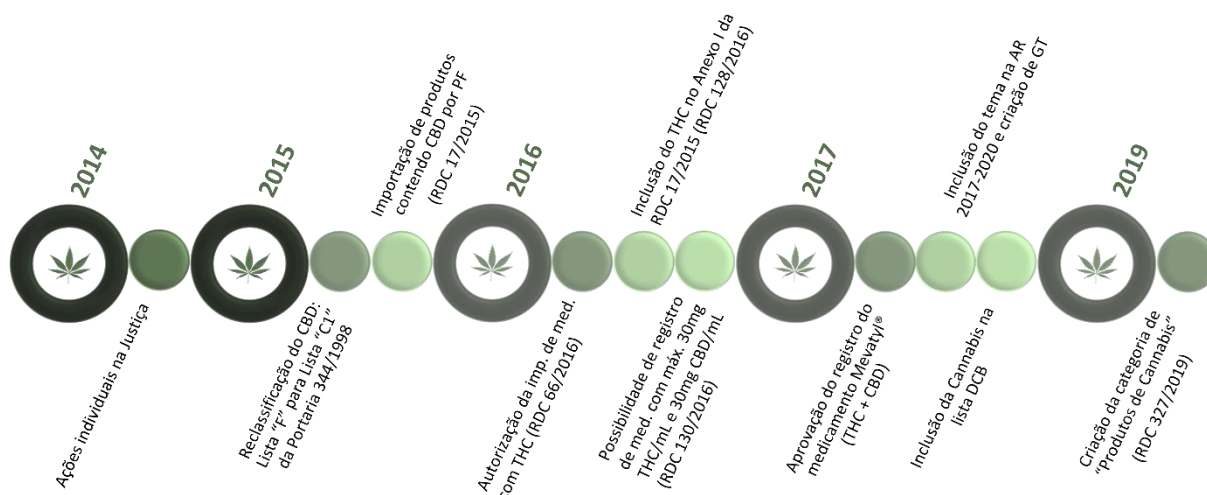


Figura 6: Linha do tempo com as principais ocorrências relacionadas à evolução do marco regulatório referente à Cannabis para fins medicinais no Brasil.

Com a publicação da Lei nº 11.343, de 2006, estabeleceu-se a possibilidade de autorização governamental do cultivo da *C. sativa*, exclusivamente para fins medicinais ou científicos, sob a fiscalização do Estado, conforme disposto no Parágrafo único do art. 2º da Lei, transcrito a seguir:

Parágrafo único. Pode a União autorizar o plantio, a cultura e a colheita dos vegetais referidos no caput deste artigo, exclusivamente para fins medicinais ou científicos, em local e prazo predeterminados, mediante fiscalização, respeitadas as ressalvas supramencionadas.

A referida exceção é coerente com a previsão já existente no texto da Convenção de 1961 no que diz respeito às atividades relacionadas ao uso da espécie para fins medicinais e científicos. No entanto, a atividade de cultivo da Cannabis em território nacional carece ainda de regulamentação específica.

Em 28/01/2015 foi publicada a atualização do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344 de 1988, pela RDC nº 03 de 2015 (ANVISA, 2015a). A Anvisa reclassificou o CBD, incluindo-o na Lista C1, de outras substâncias sujeitas a controle especial. Como THC foi mantido na Lista F2, de substâncias de uso proscrito, a importação à época ficou restrita a medicamentos contendo apenas CBD. Desde então, Resoluções foram publicadas pela Anvisa de forma a simplificar o processo de importação de produtos obtidos a partir da *C. sativa*, em caráter excepcional, por pessoas físicas para uso próprio, sendo a primeira destas a RDC nº 17, de 06 de maio de 2015 (ANVISA, 2015b). Essa norma permitiu a importação excepcional, por pessoa física e para uso próprio, de produtos à base de CBD para tratamento da saúde, na modalidade de autorização de uso compassivo, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado. Esse procedimento consiste das etapas de consulta e prescrição médica, cadastramento de pacientes, análise do pedido, autorização para importação, aquisição do produto e, por último, fiscalização e liberação do produto importado.

A importação de medicamentos à base de Cannabis contendo THC e outros canabinoides foi autorizada, em caráter provisório, pela RDC nº 66, de 18 de março de 2016 (ANVISA, 2016a). A RDC nº 128, de 02 de dezembro de 2016 (ANVISA, 2016b) publicou a atualização do Anexo I da RDC nº 17 de 2015, para incluir em seu escopo o THC, em conformidade com o Capítulo I – Seção II, de produtos à base de CBD em associação com outros canabinoides.

A RDC nº 130, também publicada em 2016, autorizou a prescrição, exclusivamente por médicos, de medicamentos à base de Cannabis destinados ao uso humano, desde que regularmente registrados pela Anvisa (ANVISA, 2016c). Em 2017, foi publicado o primeiro registro no Brasil de medicamento contendo insumos ativos obtidos a partir de *C. sativa*, o Mevatyl® (27 mg THC/mL + 25 mg CBD/mL, na forma de *spray* oral), indicado para o tratamento sintomático da espasticidade relacionada à esclerose múltipla (ANVISA, 2017a). Até o presente momento, este é o único produto contendo insumos ativos obtidos a partir da espécie regularmente registrado no país pela via regulatória aplicada a medicamentos.

Por meio da Resolução RDC nº 156, de 05 de maio de 2017, outro importante passo para enriquecer o debate sobre a regulação do uso terapêutico de Cannabis no país foi a inclusão da espécie, pela Anvisa, na lista de Denominações Comuns Brasileiras (DCB), que compila os nomes oficiais para todas as substâncias que são ou podem vir a ser de interesse da indústria farmacêutica no Brasil (ANVISA, 2017b).

A RDC nº 17 de 2015 foi revisada novamente pela RDC nº 306, de 25 de setembro de 2019 (ANVISA, 2019a). Em 2020, essas normas foram revogadas pela RDC nº 335, de 24 de janeiro de 2020, pela qual a Anvisa reduziu o volume de informações a serem apresentadas pelos pacientes que quisessem importar os produtos, facilitando as solicitações (ANVISA, 2020a).

Seguindo os avanços normativos, foi publicada a RDC nº 570, de 06 de outubro de 2021, com o intuito de reduzir o tempo necessário para aprovação e cadastro do paciente (ANVISA, 2021a) e, mais recentemente, a RDC nº 660, de 30 de março de 2022 (ANVISA, 2022a), que consolidou e revogou as anteriores, sendo a norma vigente sobre importação de produto derivado de Cannabis, por pessoa física, para uso próprio, com prescrição médica.

Nos últimos anos, a discussão sobre o tema tem ganhado espaço também no Congresso Nacional. Nesse contexto, alguns Projetos de Lei (PL) foram apresentados, entre estes o PL nº 399/2015, em fase de tramitação, cujo texto atual prevê a regulamentação de atividades relacionadas ao cultivo da espécie no território nacional por pessoas jurídicas autorizadas (BRASIL. CÂMARA DOS DEPUTADOS, 2015).

V. Definição dos Objetivos a Serem Alcançados

Há grande diversidade de estratégias regulatórias possíveis quando se trata do uso medicinal da Cannabis e um dos grandes desafios na definição dessas estratégias é encontrar o equilíbrio entre possibilitar aos pacientes o acesso a produtos que atendam às suas necessidades terapêuticas e controlar os riscos associados ao uso destes. Nesse sentido, é importante que as decisões sejam embasadas em critérios científicos, apesar do estigma que ainda existe em torno desse tema, e que sejam definidos mecanismos para assegurar a qualidade dos produtos e monitorar os efeitos de seu uso (SOUZA; HENRIQUES; LIMBERGER, 2022).

Diante desse contexto e a partir do problema regulatório identificado, suas causas e consequências (Figuras Figura 4 e Figura 5), foram conduzidas discussões em Oficinas mediadas pela COAIR/ASREG, envolvendo as diferentes áreas técnicas da Anvisa relacionadas ao objeto da presente AIR (GMESP, GPCON, GGFIS, GELAS, GGPAF e GFARM), para identificação do objetivo geral, dos objetivos específicos e resultados esperados da atuação regulatória. Para tanto, foram aplicadas ferramentas de *brainstorming*, seguidas da avaliação conjunta e síntese das propostas.

O objetivo geral definido a partir do problema regulatório é transcrito a seguir:

Possibilitar a disponibilização, no mercado nacional, de produtos de Cannabis de qualidade, com base nas melhores evidências disponíveis de eficácia e segurança.

Os objetivos específicos foram definidos a partir das causas do problema regulatório, identificadas previamente (Figura 4). O processo de elaboração de tais objetivos teve início com a triagem das causas raízes do problema para seleção daquelas contempladas no escopo de atuação da Anvisa, conforme suas atribuições regimentais. Assim, as causas sobre as quais a Anvisa possui governabilidade total ou parcial foram utilizadas para nortear as propostas de objetivos específicos de atuação sobre cada uma. Durante esse processo, constatou-se que, após a exclusão das causas raízes que estariam fora do escopo de atuação da Anvisa, alguns ramos do diagrama de causas (Figura 4) seriam excluídos da definição dos objetivos, o que não é desejável. Dessa forma, buscou-se, nesses casos, avaliar também a possibilidade de atuação da Agência sobre causas intermediárias e primárias presentes nesses ramos, de forma a abranger ao máximo o conjunto de fatores que compõem o problema regulatório.

Durante as Oficinas, foram definidos, inicialmente, 9 objetivos, que foram em seguida triados e agrupados por similaridade. Ao final desse processo, foram identificados 6 objetivos específicos da atuação regulatória, transcritos a seguir:

1. Estabelecer mecanismos para o uso seguro e racional dos derivados de Cannabis com base nas melhores evidências científicas disponíveis;
2. Promover ações de divulgação científica para esclarecimento da população, principalmente dos atores envolvidos, acerca das evidências existentes para embasamento do uso racional da Cannabis para fins medicinais e dos riscos associados;
3. Desenvolver ações, dentro do escopo de atuação da Anvisa, visando à ampliação do acesso aos produtos medicinais obtidos a partir de *Cannabis sativa* em termos de custo, qualidade e disponibilidade;
4. Desenvolver ações, dentro do escopo de atuação da Anvisa, visando à facilitação das atividades de pesquisa sobre a espécie *Cannabis sativa*;
5. Contribuir para a discussão sobre os potenciais usos da espécie, com base em evidências, buscando convergência entre as abordagens propostas e as melhores práticas adotadas internacionalmente; e
6. Fomentar a discussão participativa, a qualificação do setor produtivo e o aprimoramento da atuação regulatória considerando, sobretudo, a avaliação do modelo existente, que definiu a categoria regulatória de produtos de Cannabis.

Cada um dos objetivos supracitados está relacionado diretamente a um dos ramos do diagrama de causas (Figura 4), sendo representados na mesma ordem no diagrama de objetivos (Figura 7), de forma a facilitar a identificação dessas relações. Ainda no diagrama de objetivos, foram indicadas algumas relações entre os específicos, considerando que alguns destes podem ser entendidos como complementares entre si e que determinadas estratégias de atuação podem contribuir para alcançar mais de um objetivo simultaneamente.

Além da definição de objetivos, as discussões conduzidas durante as Oficinas mediadas pela COAIR também buscaram a identificação dos resultados esperados a partir da atuação regulatória. Para tanto, foram consideradas as consequências do problema, identificadas previamente (Figura 5). Espera-se que, uma vez que os objetivos sejam alcançados, parte das consequências do problema sejam eliminadas ou, ao menos, minimizadas.

Dessa forma, buscou-se, inicialmente, indicar possíveis resultados regulatórios relacionados às consequências indiretas do problema, considerando a viabilidade de mensuração destes. Em seguida, esse processo foi continuado tratando o diagrama de consequências de forma mais abrangente, buscando contemplar também outros aspectos relevantes que poderiam não ter sido considerados na etapa anterior. Os resultados foram então organizados em um diagrama, buscando indicar aqueles mais diretamente relacionados aos objetivos e, em seguida, os seus desdobramentos (ramificações).

Ao final do processo foi gerado um diagrama consolidado, contemplando os objetivos e resultados esperados, bem como as relações entre estes (Figura 7).

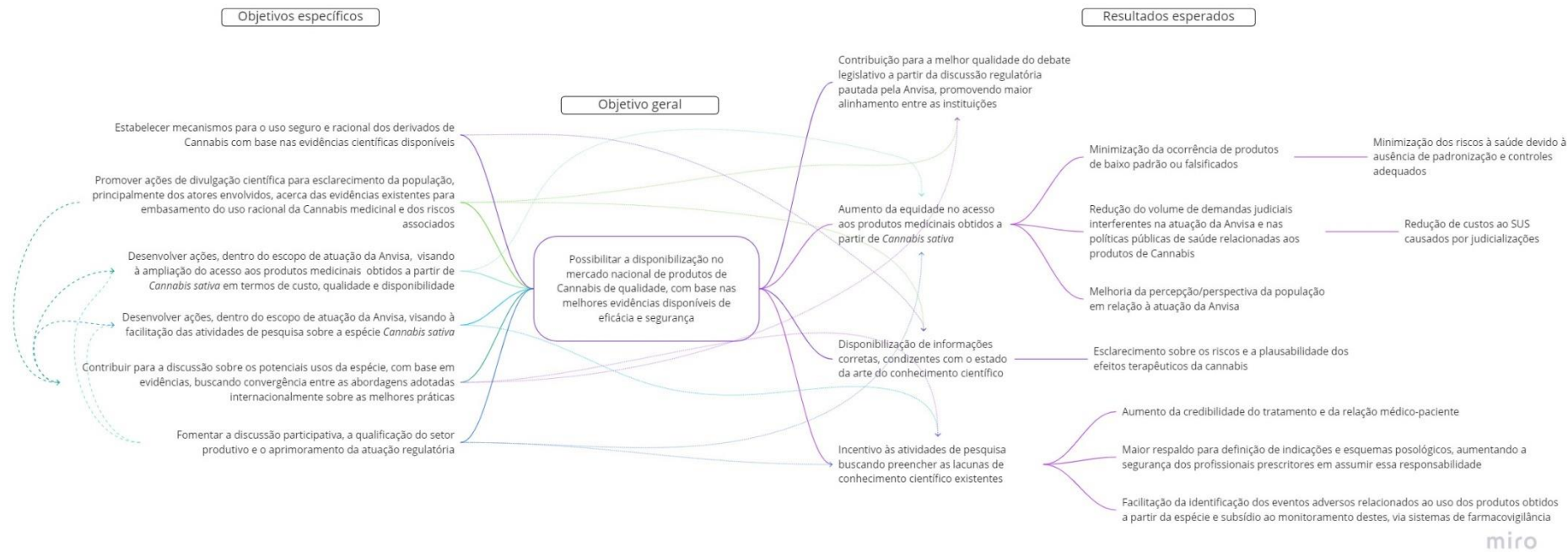


Figura 7: Diagrama ilustrando os objetivos e resultados esperados a partir da atuação sobre o problema identificado, bem como suas interrelações. O diagrama foi gerado utilizando a plataforma Miro®.

Alinhamento dos objetivos da atuação regulatória em relação aos objetivos definidos no Plano Estratégico 2020-2023 da Anvisa

É possível observar que os objetivos identificados durante a presente AIR estão alinhados com a missão, visão e valores da Anvisa, bem como com os objetivos estratégicos definidos em seu [Plano Estratégico para o quadriênio 2020-2023](#), com ênfase nos objetivos transcritos a seguir:

“Objetivo 3: Garantir o acesso seguro da população a produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária”; e

“Objetivo 9: Aprimorar a qualidade regulatória em vigilância sanitária”

VI. Mapeamento da Experiência Internacional

Um panorama dos modelos regulatórios referentes ao uso medicinal de *Cannabis sativa* existentes ao redor do mundo, abrangendo dados obtidos até março de 2021, é apresentado no artigo “*Medical cannabis regulation: An overview of models around the world with emphasis on the Brazilian scenario*” (SOUZA; HENRIQUES; LIMBERGER, 2022), elaborado pela servidora Maíra Ribeiro de Souza (GMESP/GGMED/Anvisa) como parte de sua tese de doutorado (SOUZA, 2022).

Por ser também uma das responsáveis pela elaboração do presente Relatório, a autora disponibilizou informações provenientes de sua pesquisa que seriam relevantes para as discussões apresentadas nesta seção, que resumem os principais aspectos para a caracterização dos referidos, permitindo traçar um paralelo com o cenário brasileiro atual. Informações adicionais podem ser consultadas diretamente na fonte supracitada e no material suplementar, ambos de acesso aberto, disponíveis em <https://rdcu.be/cPOA5>.

Aspectos introdutórios e contextualização

A espécie *Cannabis sativa* integra atualmente a Lista I da Convenção de 1961 da ONU sobre o controle de entorpecentes (UNITED NATIONS, 1973), o que implica a imposição de controles e restrições ao seu cultivo, comercialização e uso no âmbito internacional. Inicialmente, a *C. sativa* constava também na Lista IV da referida Convenção da ONU, destinada a substâncias potencialmente nocivas, associadas a riscos não compensados por vantagens terapêuticas (CSETE *et al.*, 2016). No entanto, a constatação do potencial de uso da espécie e de alguns de seus constituintes no tratamento de determinadas condições patológicas embasado em evidências clínicas reunidas principalmente nas últimas décadas (STOCKINGS *et al.*, 2018; WHITING *et al.*, 2015) tem motivado debates voltados à revisão dessa classificação, bem como do escopo dos controles aplicados à *C. sativa* e seus derivados (EXPERT COMMITTEE ON DRUG DEPENDENCE, 2019; SOUZA, 2022).

Durante a Sessão Extraordinária da Assembleia Geral das Nações Unidas sobre o Problema Mundial das Drogas, realizada em 2016, sinalizou-se a possibilidade de revisão das políticas de repressão definidas nas convenções supracitadas, com manifestações favoráveis à ampliação da autonomia dos países signatários na definição das estratégias mais adequadas aos interesses de seus cidadãos. Entre as diretrizes definidas na referida Assembleia, está a facilitação do acesso às substâncias controladas para fins medicinais e de pesquisa (MACKAY; PHILLIPS, 2016). Em 2020, a Comissão das Nações Unidas sobre Entorpecentes oficializou a exclusão de Cannabis e da resina de Cannabis da Lista IV da Convenção da ONU de 1961, seguindo a recomendação do Comitê de Especialistas em Dependência de Drogas da OMS (UNITED NATIONS COMMISSION ON NARCOTIC DRUGS, 2020a, 2020b). Essa decisão simboliza o reconhecimento da utilidade terapêutica da espécie pela entidade (SOUZA, 2022).

Nesse sentido, cabe ressaltar que o uso de *C. sativa* e de seus derivados para fins exclusivamente científicos e medicinais não é proibido pelas Convenções da ONU sobre o controle de entorpecentes (EMCDDA, 2018; HPRA, 2017; WHO, 2014).

No entanto, esses tratados impõem algumas condições aos países signatários, como o estabelecimento de agências governamentais, que devem assumir a responsabilidade pelo controle da cadeia de fornecimento e prestar contas ao Conselho Internacional de Controle de Narcóticos, e a adoção de medidas para assegurar que o acesso à Cannabis e seus produtos seja condicionado à prescrição médica e que seu uso seja supervisionado por esses profissionais e embasado em evidências científicas (EMCDDA, 2018; HPR, 2017; SOUZA; HENRIQUES; LIMBERGER, 2022).

Assim, as iniciativas de desenvolvimento de marcos regulatórios referentes à produção e disponibilização de produtos obtidos a partir de *C. sativa* para fins medicinais em diferentes países são norteados pelos critérios supracitados. Apesar disso, os modelos existentes atualmente apresentam características diversas, refletindo os diferentes contextos socioeconômico-culturais nos quais se inserem (BELACKOVA; SHANAHAN; RITTER, 2018; BONINI *et al.*, 2018; SOUZA, 2022; SOUZA; HENRIQUES; LIMBERGER, 2022; WHO, 2014).



Modelos regulatórios existentes e suas principais características

De acordo com o levantamento realizado por SOUZA et al. (2022), até março de 2021, 36 países¹ possuíam modelos já implementados que possibilitavam o acesso à *C. sativa* e/ou seus derivados para fins medicinais. Outros 16 países possuíam modelos em fase de implementação e 4 previam a possibilidade de acesso apenas por vias excepcionais. O conjunto desses países representa, portanto, cerca de 29% da totalidade dos países atualmente reconhecidos pela ONU (n=193).

Segundo o artigo supracitado, entre os principais aspectos relevantes para caracterização dos modelos regulatórios já implementados, destacam-se os seguintes:

- a) Os mecanismos de regulação do fornecimento, abrangendo o cultivo da espécie (se autorizado ou não, e com quais finalidades); a extensão das atividades de produção e fornecimento realizadas em território nacional; os mecanismos de autorização dos produtores/fabricantes e o grau de centralização das atividades de produção e distribuição pelo governo;

¹ África do Sul; Alemanha; Argentina; Austrália; Áustria; Bélgica; Brasil; Canadá; Chile; Colômbia; Croácia; Dinamarca; Espanha; Estados Unidos; Finlândia; França; Grécia; Irlanda; Islândia; Israel; Itália; Jamaica; Macedônia do Norte; Malta; México; Noruega; Nova Zelândia; Países Baixos; Peru; Polônia; Portugal; Reino Unido; República Checa; Suécia; Suíça e Uruguai.

- b) As estratégias de regulação da demanda, abrangendo os critérios para autorização dos pacientes e dos profissionais prescritores (incluindo aspectos relacionados aos critérios para prescrição e à necessidade ou não de cadastro ou autorização específica);
- c) Os tipos de produtos que são disponibilizados e os mecanismos de regularização destes, a exemplo do registro pela via convencional aplicada a medicamentos; e
- d) Os critérios técnicos e de qualidade exigidos para insumos e produtos derivados de *C. sativa*.

O esquema a seguir resume os critérios considerados pelos autores para categorização dos modelos avaliados, baseados nos aspectos supracitados.

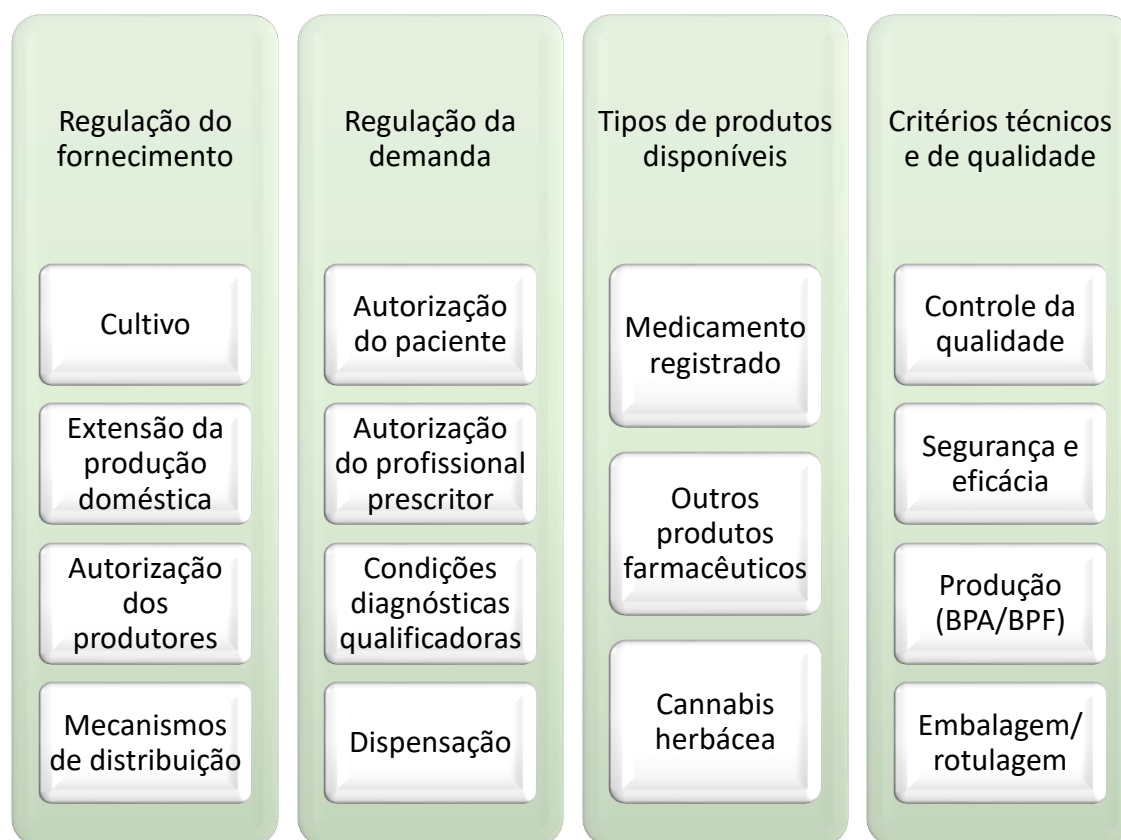


Figura 8: Representação esquemática dos critérios de classificação dos modelos regulatórios avaliados.

A seguir, a representação do mapa *mundi*, extraída de SOUZA *et al.* (2022) (Figura 9) indicando os países que possuem modelo regulatório referente à Cannabis destinada ao uso medicinal já implementado ou em fase de desenvolvimento, classificados conforme o *status* atual e tipos de estratégias regulatórias identificadas, considerando os critérios supracitados.

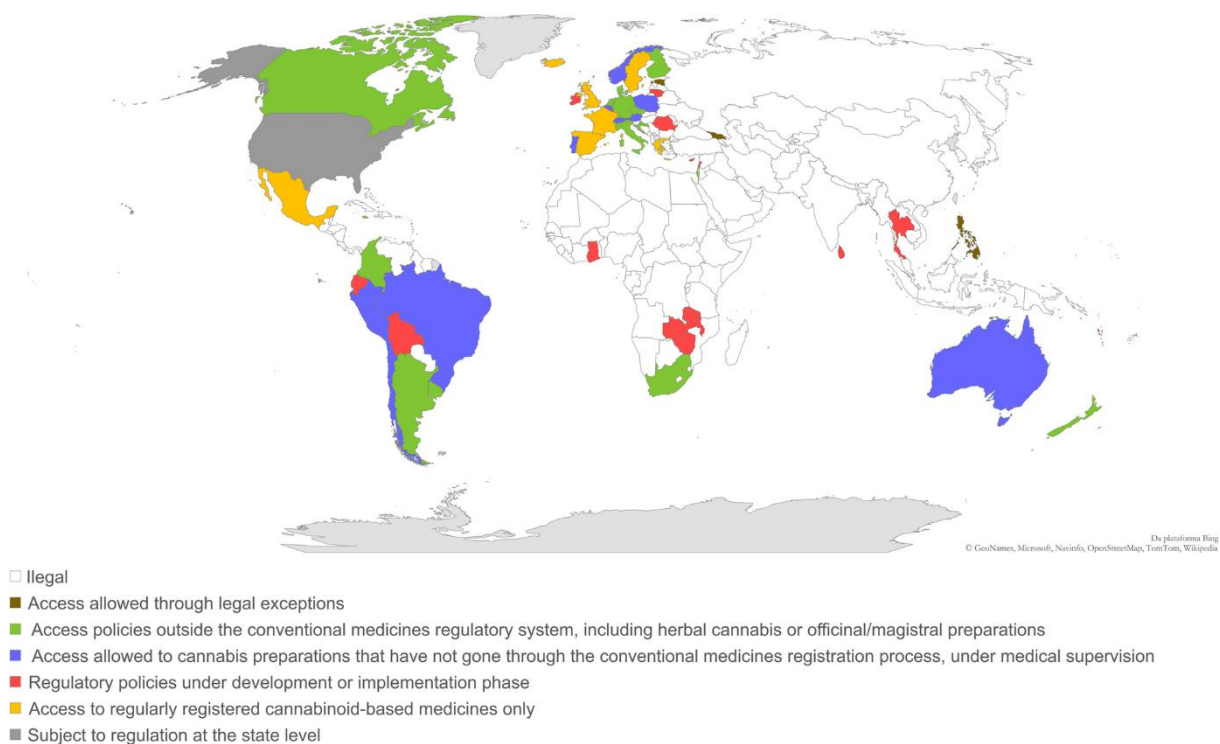


Figura 9: Modelos regulatórios referentes ao acesso à Cannabis de uso medicinal em diferentes países e sua classificação conforme os mecanismos de acesso e os tipos de produtos disponíveis (dados obtidos até 03/2021). Fonte: Reproduzido de Souza et al. (2022) sem modificações, nos termos da licença [Creative Commons Attribution 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). Imagem original disponível em: <https://jicannabisresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s42238-022-00142-z>.

A partir das experiências internacionais levantadas, é possível observar que existe grande diversidade de estratégias regulatórias possíveis em relação ao uso medicinal de *C. sativa* e de seus derivados. Em relação aos tipos de produtos disponibilizados e às políticas de acesso a estes, há desde estratégias que são embasadas no registro de medicamentos propriamente ditos pelas vias convencionais, até modelos bem mais abrangentes, que preveem inclusive possibilidades de acesso à Cannabis para fins medicinais fora do sistema de regulação de medicamentos (SOUZA; HENRIQUES; LIMBERGER, 2022).

Entre essas diferentes estratégias, a priorização da regularização dos produtos de Cannabis como medicamentos convencionais representa o cenário ideal, já que essa abordagem permite a avaliação mais criteriosa dos aspectos relevantes de qualidade e das evidências de segurança e eficácia desses produtos, favorecendo, assim, o seu uso racional (HPRA, 2017; SOUZA; HENRIQUES; LIMBERGER, 2022). Porém, ainda são poucos os medicamentos contendo insumos obtidos a partir de *C. sativa* que passaram por um conjunto adequado de estudos clínicos e atenderiam aos requisitos regulatórios vigentes na maioria dos países para o registro de medicamentos. Por isso, alguns países optam por estratégias mais permissivas de forma a possibilitar o acesso a esses produtos, especialmente para os casos em que as alternativas terapêuticas vigentes não sejam capazes de atender às demandas do paciente (BELACKOVA; SHANAHAN; RITTER, 2018; EMCDDA, 2018; HPRA, 2017; SOUZA; HENRIQUES; LIMBERGER, 2022). Nesses casos, é comum que alguns mecanismos de controle sejam estabelecidos, a fim de minimizar os riscos aos pacientes. A maioria desses modelos determina que esse tipo de produto seja utilizado apenas mediante prescrição e sob supervisão médica (EMCDDA, 2018; SOUZA; HENRIQUES; LIMBERGER, 2022).

Além disso, como as indicações desse tipo de produto não são embasadas em evidências clínicas no momento do registro, alguns países adotam a estratégia de definir uma série de condições clínicas específicas para as quais o uso destes pode ser indicado. Outros, embora não definam uma lista exaustiva de condições, deixando a indicação a critério do médico prescritor, estabelecem algum tipo de limitação de uso, como, por exemplo, a pacientes refratários a alternativas terapêuticas existentes ou portadores de condições graves e debilitantes, para os quais o benefício potencial do tratamento no sentido da melhoria de qualidade de vida pode superar os eventuais riscos associados ao uso de produtos que não tenham sido regularmente registrados pela via convencional de medicamentos (BELACKOVA; SHANAHAN; RITTER, 2018; EMCDDA, 2018; SOUZA; HENRIQUES; LIMBERGER, 2022).

Em relação à regulação do fornecimento, os países que possuem modelos implementados com características que incluem a internalização, seja parcial ou integral, da cadeia de produção dos medicamentos à base de *C. sativa* ou produtos análogos adotam, em sua grande maioria, medidas de controle, incluindo, por exemplo, a necessidade de obtenção de licenças específicas pelas empresas responsáveis por atividades de cultivo da espécie ou de manufatura dos insumos ativos ou produtos acabados, além de requisitos específicos relacionados à segurança do local de cultivo/fabricação em determinados casos (BELACKOVA; SHANAHAN; RITTER, 2018; EMCDDA, 2018; SOUZA; HENRIQUES; LIMBERGER, 2022).

Requisitos técnicos como o atendimento às Boas Práticas Agrícolas e de Colheita e Boas Práticas de Fabricação de medicamentos também são aplicáveis na maioria dos casos (BELACKOVA; SHANAHAN; RITTER, 2018; SOUZA; HENRIQUES; LIMBERGER, 2022). Os diferentes modelos também diferem em relação aos papéis assumidos pelo Estado em relação à regulação da produção e fornecimento de insumos e produtos de Cannabis. Em relação a esse aspecto, os modelos caracterizados por maior centralização, com uma agência ou órgão governamental assumindo as atividades de aquisição e distribuição da Cannabis para fins medicinais produzida em território nacional, apresentam a vantagem de proporcionar melhor controle dos riscos aos pacientes, incluindo questões relacionadas à qualidade dos materiais disponibilizados. No entanto, essa escolha também implica em maior custo envolvido na implementação da estrutura necessária (BELACKOVA; SHANAHAN; RITTER, 2018; SOUZA; HENRIQUES; LIMBERGER, 2022).

Considerações finais

Diante do exposto, vê-se que um dos desafios na definição das estratégias regulatórias voltadas aos produtos à base de Cannabis utilizados com finalidade medicinal é encontrar o equilíbrio entre possibilitar aos pacientes o acesso a produtos que atendam às suas necessidades e controlar os riscos associados ao seu uso (ARQUETE, 2022; BELACKOVA; SHANAHAN; RITTER, 2018; PERFEITO, 2020; PERFEITO, 2022; SOUZA; HENRIQUES; LIMBERGER, 2022).

Do ponto de vista científico, o estabelecimento de requisitos regulatórios compatíveis com aqueles já aplicáveis à maioria dos medicamentos regularmente registrados, incluindo a demonstração da segurança e eficácia dos produtos de Cannabis por um conjunto adequado de estudos clínicos bem desenhados e o estabelecimento de padrões de qualidade apropriados aos insumos e produtos obtidos a partir da espécie, é condição necessária para a construção de uma base sólida para o uso seguro destes (ARQUETE, 2022; BELACKOVA; SHANAHAN; RITTER, 2018; SOUZA; HENRIQUES; LIMBERGER, 2022).

Nesse sentido, cabe ressaltar que os tratados internacionais referentes ao controle de entorpecentes em vigor preconizam que o uso medicinal de *C. sativa* seja devidamente embasado em evidências científicas (EMCDDA, 2018) e, portanto, a adoção desse tipo de estratégia está em conformidade com essa diretriz.

Por outro lado, requisitos regulatórios mais rigorosos podem contribuir para que os preços dos produtos acabados sejam mantidos em patamares elevados, como forma de repasse dos custos das empresas ao consumidor final, o que resulta em dificuldades de acesso, principalmente por parte dos pacientes de baixa renda (BELACKOVA; SHANAHAN; RITTER, 2018; SOUZA; HENRIQUES; LIMBERGER, 2022). Portanto, é importante que sejam estabelecidas políticas de controle de preços, a fim de evitar práticas abusivas (SEDDON; FLOODGATE, 2020). Além disso, a centralização de determinadas atividades pelo Estado pode favorecer a disponibilização de produtos de qualidade de forma acessível, priorizando o atendimento ao interesse público (SOUZA; HENRIQUES; LIMBERGER, 2022).

Além dos pontos destacados acima, a observação dos modelos regulatórios existentes permite concluir que, independentemente das particularidades dos mecanismos adotados para regulação do acesso e do fornecimento dos produtos de Cannabis, a definição de estratégias para assegurar a qualidade dos produtos e monitorar os efeitos de seu uso é um fator importante a ser considerado. Por fim, as estratégias regulatórias escolhidas devem ser continuamente revistas e aprimoradas a partir da avaliação dos desfechos observados, buscando também acompanhar o avanço do estado da arte do conhecimento científico sobre o tema (ARQUETE, 2022; PERFEITO, 2022; SOUZA, 2022; SOUZA; HENRIQUES; LIMBERGER, 2022).

VII. Participação Social

A consulta aos agentes interessados no problema regulatório é parte das Boas Práticas Regulatórias. Nesse sentido, é importante que, durante os processos de AIR, sejam utilizadas estratégias adequadas para viabilizar a participação desses agentes nos processos de discussão. Os mecanismos de participação social possibilitam obter subsídios úteis para apoiar as discussões e os processos de tomada de decisão relacionados ao tema, reconhecer e compreender melhor os posicionamentos de atores envolvidos e proporcionar maior transparência ao processo regulatório.

Ao longo do processo de AIR refletido neste Relatório, a GMESP, com apoio da COAIR e das demais áreas envolvidas na discussão do tema, definiu uma estratégia baseada na combinação de diferentes mecanismos de participação social em etapas diversas do processo. Os participantes desses momentos de discussão representam os grupos de atores identificados como os principais impactados pelo problema regulatório definido (*vide* seção “Identificação dos Agentes Afetados pelo Problema Regulatório”). As características e os principais resultados obtidos a partir da aplicação dos mecanismos de participação social já adotados até o momento da elaboração deste Relatório são discutidas na presente seção.

Outros mecanismos, a exemplo de Audiências Públicas e da Consulta Pública do texto normativo revisado, têm previsão de adoção em etapas posteriores do processo regulatório.

Reuniões com grupos de atores específicos

a) Videoconferência com representantes da Associação dos Farmacêuticos Magistrais (Anfarmag)

- *Data:* 08/07/2022
- *Objetivos:* A reunião foi solicitada pela Anfarmag para discutir a revisão da RDC nº 327 de 2019 com representantes da GMESP/GGMED/Anvisa, especialmente no que se refere à atividade de manipulação de produtos de Cannabis.
- *Principais resultados e encaminhamentos:*

Segundo os representantes da Anfarmag, houve massificação da judicialização por parte do setor produtivo, principalmente nos últimos 2 anos, para obter permissão de manipular produtos de Cannabis, considerando as restrições impostas pelos arts. 15 e 53 da RDC nº 327 de 2019. A Associação citou a necessidade de regulamentação da atividade de manipulação desses produtos, incluindo aspectos relacionados ao fornecedor de insumo. A Anfarmag entende que o setor pode contribuir para o acesso aos produtos de Cannabis e solicitou a revisão dos artigos supracitados, para que seja permitida a manipulação de produtos de Cannabis para todo o setor magistral.

Os representantes da GMESP discorreram sobre aspectos técnicos da situação, ressaltando que esses produtos ainda não são considerados medicamentos, devido à insuficiência da comprovação de sua segurança e eficácia e, ainda, que Cannabis é proscrita

pela Portaria nº 344 de 1998. Suas características são especiais, pois sabidamente acumula grande quantidade de contaminantes, seus derivados são instáveis e essa planta apresenta diferentes quimiotipos, com expressões diversas dos diferentes canabinoides e demais constituintes.

A GMESP sugeriu à Anfarmag apresentar um documento abordando os aspectos relativos aos controles aplicáveis aos produtos de Cannabis, à estabilidade das formulações e à garantia da qualidade dos manipulados. A Associação entende que os insumos possuem especificações bem definidas e que as farmácias, ao adquirir insumos adequados, têm condições de mantê-los dentro de suas especificações. A GMESP complementou que não há ainda monografia farmacopeica para os derivados vegetais, nem previsão de inclusão da espécie no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, e que os produtos são muito diversos, então trabalhar a padronização dos manipulados seria algo bastante complexo. Dessa forma, as principais dúvidas são como as farmácias, com base em referências técnicas, poderiam garantir manutenção da qualidade e da estabilidade do produto manipulado e, ainda, se haveria formulações que poderiam ser padronizadas para manipulação, considerando a ausência de dados de segurança e eficácia para os produtos. A Anfarmag alegou que a manipulação se dá mediante prescrição médica para uso “extemporâneo” pelo paciente, de modo que não precisaria haver todas as provas de estabilidade a que um produto industrializado está sujeito. Foi esclarecido pela GMESP que o tema seria discutido ao longo do processo de revisão da norma.

b) *Videoconferência com representantes da Associação Brasileira da Indústria de Insumos Farmacêuticos (Abiquifi), da Associação Brasileira das Empresas do Setor Fitoterápico, Suplemento Alimentar e de Promoção da Saúde (Abifisa), da Associação Brasileira da Indústria de Canabinoides (BRCann) e do Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos (Sindusfarma) sobre a revisão da RDC nº 327 de 2019*

o *Data: 23/08/2022*

o *Objetivos: A reunião foi solicitada por associações representativas do setor produtivo de derivados de Cannabis para fins medicinais, a fim de esclarecer dúvidas sobre o processo de revisão da RDC nº 327 de 2019, em andamento, bem como apresentar e discutir as contribuições encaminhadas previamente por representantes das empresas.*

o *Principais resultados e encaminhamentos:*

Foi apresentada uma contextualização do processo de revisão da norma supracitada, seguida de uma discussão das contribuições previamente encaminhadas pelas associações, com comentários da área técnica quanto a definições e encaminhamentos já adotados e aqueles pontos ainda a serem discutidos. Dentre os pontos discutidos, foram abordados: a possibilidade de autorização de produtos obtidos a partir de outros canabinoides, que não o CBD; a concentração de THC nos produtos de Cannabis; prescritor, prescrição e dispensação; a validade da Autorização Sanitária; vias de administração; nome, rotulagem e publicidade de

produtos de Cannabis; a possibilidade de autorização de produtos de Cannabis nanotecnológicos e em sistemas de liberação modificada; a obrigatoriedade de análise prévia para concessão da Autorização Sanitária; a internalização de etapas de obtenção do IFA ou IFAV em território nacional; CBPF; as modificações pós Autorização Sanitária; importação; manipulação magistral; e transitoriedade. Por fim, foi esclarecido que o setor produtivo teria oportunidades de contribuir com as discussões relacionadas à revisão da norma por meio dos mecanismos de participação social adotados pela Agência ao longo do processo, principalmente na fase de consulta pública.

c) *Videoconferência com representantes da Associação Brasileira das Indústrias de Cannabis (Abicann)*

o *Data: 08/09/2022*

o *Objetivos:* A reunião foi solicitada pela Abicann para discutir, com representantes da GMESP/GGMED e da GPCON/GGMON, posicionamentos técnico-científicos para atualização de temas relativos a produtos obtidos de *Cannabis sativa*, como: a revisão da RDC nº 327 de 2019; as disposições da RDC nº 660 de 2022; farmacovigilância e monitoramento desses produtos, dentre outros tópicos.

o *Principais resultados e encaminhamentos:*

Os representantes da Abicann apresentaram os pontos de discussão, os quais foram individualmente comentados pelas áreas técnicas da Anvisa. Quanto ao uso de produtos de Cannabis fora da área médica, por exemplo em cosméticos, os representantes das Gerências informaram que não há essa previsão no momento e que a revisão da RDC nº 327 de 2019, em andamento, se restringe ao uso medicinal de produtos de Cannabis para humanos. Discussões sobre o uso veterinário podem ser feitas dentro da proposta de revisão da Portaria nº 344 de 1998 e juntamente ao Ministério da Agricultura (MAPA). Os representantes da GPCON discorreram sobre a fase de revisão da referida Portaria, em andamento, e também sobre as correções do SNGPC.

Os representantes da Associação informaram ter interesse na regulação da manipulação magistral de produtos de Cannabis. Foi solicitado, então, que sejam apresentadas informações sobre quais países permitem a manipulação de Cannabis e as respectivas normas aplicáveis, além da discussão de mecanismos para garantir a segurança e adequabilidade de formulações para as quais não se conhece o perfil completo de segurança. Quanto a possíveis flexibilizações das restrições estabelecidas na RDC nº 327 de 2019, como formas farmacêuticas e vias de administração dos produtos, foi informado que estas podem ser solicitadas pela Associação, durante as fases de participação social do processo regulatório de revisão dessa norma, com base em documentação técnico-científica. A mesma preocupação se aplica para a manipulação, considerando que não se conhece o perfil de segurança e eficácia para a maior parte dos produtos obtidos de *Cannabis sativa*. Solicitou-se, ainda, o envio de dados técnico-científicos robustos, com cópias das referências que embasem as solicitações, para análise da Anvisa.

Quanto à questão da farmacovigilância e dos riscos relacionados aos produtos autorizados pela RDC nº 660 de 2022, a equipe técnica da Anvisa ressaltou que essa é uma norma judicializada e que, conforme nela previsto: a prescrição realizada pelo profissional e a solicitação de autorização pelo paciente ou seu responsável legal representam a ciência e o aceite por ambos da ausência de comprovação da qualidade, da segurança e da eficácia dos produtos importados, bem como pelos eventos adversos que podem ocorrer, sendo o profissional prescritor e o paciente ou seu representante legal totalmente responsáveis pelo uso do produto.

Os representantes da Associação solicitaram a prorrogação do prazo da vigência da RDC nº 327 de 2019 e das validades das AS dos produtos de Cannabis autorizados nos termos desta. Os representantes da Anvisa orientaram que seja feita proposta detalhada com subsídios técnicos que possam embasar as prorrogações pretendidas para avaliação.

Por fim, a equipe técnica da Anvisa ressaltou que a RDC nº 327 de 2019 é uma norma temporária, vigente com a intenção que sejam realizados os estudos ainda necessários para comprovar a segurança e a eficácia dos produtos para sua regularização como medicamentos. Assim, é necessário manter nessa norma as previsões de autorização de produtos para os quais já se conhece um perfil mais amplo de segurança e adequabilidade de uso no ser humano, não sendo adequado fazer inovações sem evidências robustas de segurança e eficácia. De todo modo, ressaltou-se que o caminho para as inovações se encontra aberto para o registro como medicamento.

d) *Videoconferência com representantes da Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades (Abifina)*

- *Data: 21/09/2022*
- *Objetivos: A reunião foi solicitada pela Abifina à GMESP/GGMED/Anvisa com o objetivo de discutir e acompanhar as ações relacionadas à proposta de revisão da RDC nº 327 de 2019.*
- *Principais resultados e encaminhamentos:*

Os representantes da GMESP apresentaram os questionamentos previamente enviados pela Associação e discorreram sobre cada um. Na apresentação, também constaram os assuntos específicos da RDC nº 327 de 2019 em processo de revisão, e aqueles que não estão em discussão, como a exclusão de outros produtos obtidos a partir da Cannabis (alimentos, cosméticos etc.) do escopo da norma, o uso adulto e industrial, o uso veterinário e o cultivo da planta.

Os representantes da Associação apresentaram, então, questionamentos adicionais sobre a revisão da referida RDC, os quais foram respondidos pela GMESP. Perguntaram também sobre a possibilidade de inclusão no escopo da norma do uso de canabidiol sintético. A equipe técnica da GMESP comentou que não há previsão de incluir esse assunto no processo regulatório da norma, mas o caminho para o uso de CBD sintético está aberto por meio do registro de medicamentos, de acordo com as disposições previstas na RDC nº 753 de 2022.

Os representantes da GMESP comentaram que a discussão sobre o uso e a regulamentação de Cannabis para fins medicinais é uma constante no âmbito de debates da OMS, baseada na questão da garantia da segurança de uso de produtos para os quais não há ainda evidência suficientemente robustas de segurança e eficácia para a maioria das alegações de uso. Comentaram, ainda, sobre os documentos e Webinars já publicados sobre produtos de Cannabis no portal da Anvisa.

Por fim, a Abifina questionou a posição da Anvisa quanto à autorização judicial de produtos de Cannabis em farmácia magistral. A GMESP comentou que vem acompanhando as diversas demandas judiciais e respondendo tecnicamente sobre os requisitos aplicáveis à correta disponibilização desses produtos, mas que esse tema seria discutido durante a revisão da RDC nº 327 de 2019, com base nas evidências técnico-científicas disponíveis.

e) *Videoconferência com representantes do Conselho Federal de Farmácia (CFF)*

- o *Data: 22/09/2022*
- o *Objetivos: A reunião foi solicitada pelo CFF à GMESP/GGMED/Anvisa a fim de discutir e acompanhar as ações referentes à revisão da RDC nº 327 de 2019.*
- o *Principais resultados e encaminhamentos:*

Os representantes do CFF discorreram sobre a sua preocupação quanto à revisão da RDC nº 327 de 2019 no que se refere às farmácias magistrais, ressaltando o intuito de defender a atividade do farmacêutico. Perguntaram, ainda, sobre o andamento do processo de revisão da RDC e como poderiam contribuir.

A RDC nº 327 de 2019 traz, em seus arts. 15 e 53, restrições para a manipulação de produtos de Cannabis e a dispensação de produtos industrializados por farmácias com manipulação. Sobre esse assunto, os representantes do Conselho informaram participar de comissões relacionadas à manipulação magistral e que gostariam de entender a proibição dessa atividade para produtos de Cannabis. Opinaram que a farmácia magistral deveria poder manipular derivados de Cannabis e também dispensar os produtos industrializados, e que o ideal seria que essas atividades pudessem ser regulamentadas e controladas pela Anvisa, de modo que os produtos fossem comercializados com a qualidade necessária. Segundo os representantes do CFF, há muitos produtos já sendo vendidos e manipulados em farmácias por meio de autorização judicial e em mercados online e feiras. Informaram, ainda, que o Conselho também tem muita preocupação com a questão da judicialização da compra dos produtos, sendo que, na sua opinião, a farmácia de manipulação teria a possibilidade de fazer controles desse tipo de produto. Dessa forma, gostariam de entender quais as necessidades técnicas da Anvisa para apoiar a inclusão da farmácia magistral como um fornecedor de produtos insuspeitos.

A GMESP esclareceu que o objetivo da norma sobre produtos de Cannabis não foi cercear a atuação dos farmacêuticos em farmácias magistrais e apresentou, resumidamente, o histórico da regulamentação desses produtos pela Anvisa. Ressaltou a deficiência atual de dados que comprovem a segurança e eficácia desse tipo de produto.

Também foi esclarecido que, caso determinado produto possua evidências científicas suficientes de segurança e eficácia, este pode ser objeto de registro pela via regulatória de medicamentos. Os representantes da GMESP comentaram, ainda, sobre a transitoriedade da RDC nº 327 de 2019, que criou uma categoria regulatória em caráter excepcional, e sobre a pluralidade de áreas da Anvisa envolvidas com a elaboração do texto da RDC, por exemplo, a GPCON/GGMON, que trata de medicamentos controlados e sua prescrição; a GGFIS/GGMON, responsável por assuntos vinculados às farmácias; a GMESP/GGMED, área responsável pelo registro de medicamentos específicos e fitoterápicos, dentre outras. Explanaram, ainda, sobre os desafios a serem discutidos quanto às análises de qualidade necessárias para insumos e produtos a fim de assegurar a padronização e reprodutibilidade de suas características, considerando a complexidade da planta e sua composição fitoquímica, bem como outras dificuldades encontradas para a condução de tais ensaios. Os representantes da GMESP destacaram que as evidências clínicas de eficácia consideradas atualmente suficientes para embasar o uso clínico de medicamentos obtidos a partir da espécie são relacionadas majoritariamente a dois medicamentos, contendo canabinoides isolados em proporções específicas, e não extratos da espécie. Ressaltou-se, ainda, que se trata de uma planta que é proscrita pela Portaria nº 344 de 1998. Além disso, há peculiaridades relacionadas à espécie, como o potencial de acumular contaminantes e as dificuldades em se assegurar a estabilidade das formulações, dada a susceptibilidade da maioria dos canabinoides a uma série de degradações quando expostos a condições como luz e calor.

Somam-se a esses fatores a inexistência, ainda de monografia oficial referente aos derivados obtidos da *Cannabis sativa* em farmacopeias reconhecidas, o que torna ainda mais complexa a definição de especificações de qualidade harmonizadas e apropriadas. Portanto, garantir a padronização para os produtos manipulados seria algo muito desafiador. Dessa forma, as principais perguntas a serem respondidas seriam como as farmácias, com base em referências técnicas, poderiam garantir a qualidade e a manutenção da estabilidade dos produtos manipulados a partir de *Cannabis sativa*; como poderiam trabalhar com formulações padronizadas para manipulação e, ainda, como seria possível assegurar o uso racional desse tipo de produto, considerando a ausência de dados de segurança e eficácia específicos.

A GMESP comentou, ainda, que a manipulação de produtos de Cannabis não é amplamente prevista internacionalmente, solicitando ajuda do CFF no levantamento de mais informações sobre quais países regulamentam a manipulação magistral de produtos de Cannabis e as respectivas normas e os requisitos técnicos aplicáveis, além da discussão de mecanismos para garantir a segurança e adequabilidade de formulações para as quais não se conhece suficientemente o perfil de segurança e eficácia. Os representantes da Gerência comentaram que a discussão sobre o uso e a regulamentação de Cannabis é uma constante no âmbito de discussões da OMS, sempre baseada na questão da minimização dos riscos associados ao uso de produtos obtidos a partir da espécie, enquanto os estudos comprobatórios de segurança e eficácia ainda são finalizados. Os representantes do Conselho informaram que a Itália regulamentou a manipulação de produtos de Cannabis, estabelecendo requisitos para a dispensação.

A área técnica também sugeriu que o CFF apresentasse um documento abordando os aspectos relacionados aos controles passíveis de serem aplicados especificamente para os produtos obtidos da *Cannabis sativa* (além dos já previstos para os demais medicamentos manipulados), a fim de possibilitar a garantia de sua qualidade, incluindo aspectos relacionados à estabilidade, bem como a promoção de seu uso racional. Por fim, foi ressaltada a importância da participação social no processo regulatório da revisão da RDC nº 327 de 2019, e que todos os setores envolvidos poderão contribuir com sugestões fundamentadas durante as etapas de participação social, por meio de reuniões, formulário e-Participa ou durante o período de Consulta Pública da nova proposta de Resolução.

f) *Videoconferência com representantes do Conselho Federal de Odontologia (CFO)*

- *Data:* 24/03/2023
- *Participantes:* Além dos representantes do CFO convidados, estavam presentes servidores da Anvisa representantes da GMESP e GPCON.
- *Objetivos:* Discutir contribuições recebidas via formulário eletrônico E-Participa quanto à inclusão de cirurgião-dentista como profissional prescritor de produtos de Cannabis na nova norma em elaboração e solicitar subsídios técnico-científicos para tal alteração.
- *Principais resultados e encaminhamentos:*

Os representantes do CFO mostraram-se favoráveis à inclusão dos cirurgiões-dentistas como profissionais prescritores de produtos de Cannabis por ocasião da revisão da RDC nº 327 de 2019. Um dos pontos ressaltados foi que os cirurgiões-dentistas já são reconhecidos pela Anvisa como prescritores, conforme a Portaria SVS/MS nº 344 de 1998, não havendo restrições ao que podem prescrever em termos de princípios ativos, mas sim com relação às indicações, que devem estar relacionadas à odontologia. Dessa forma, foi comentado que a inclusão seria viável, desde que estabelecidas condições, restringindo a indicações odontológicas, e que o CFO atue na fiscalização desse tipo de prescrição.

Foi observado, ainda, que os cirurgiões-dentistas já têm realizado prescrições de produtos contendo insumos obtidos de *C. sativa* importados para uso individual nos termos da RDC nº 660 de 2022, para os quais não há esse tipo de restrição.

Os representantes da Anvisa ressaltaram que a possibilidade de inclusão desses profissionais como prescritores na norma que substituirá a RDC nº 327 de 2019 estaria em processo de discussão, e que a análise dependerá da apresentação de um conjunto de evidências que respaldem a utilidade terapêutica de produtos de Cannabis em condições clínicas relacionadas à odontologia.

Os representantes do CFO comprometeram-se a encaminhar evidências científicas que respaldam o uso dos produtos de Cannabis especialmente para dor crônica na odontologia, bem como um documento que indique o planejamento de ações futuras do Conselho para orientações aos cirurgiões-dentistas prescritores, com foco no uso racional desses produtos.

g) *Videoconferências com especialistas em áreas técnico-científicas relacionadas ao tema (médicos, pesquisadores, professores)*

- *Datas:* As discussões foram realizadas em dois momentos, sendo a primeira reunião em 07/11/2022 e a segunda em 05/12/2022. A duração aproximada de cada reunião foi de 4 horas.
- *Participantes:* Estavam presentes convidados externos à Anvisa, vinculados às instituições a seguir, dentre outras: Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz); Universidade Federal de Rondonópolis; Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP); Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); Conselho Federal de Farmácia (CFF); Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); Conselho Federal de Medicina (CFM). Como representantes da Anvisa, estavam presentes servidores das seguintes áreas: GMESP, GPCON, GIMED, GELAS, GFARM e COAIR.
- *Objetivos:* As reuniões foram organizadas com o intuito de obter contribuições dos convidados sobre questões técnicas específicas, que têm sido objeto de discussões ao longo do processo de AIR, podendo motivar revisões de dispositivos atualmente presentes na RDC nº 327 de 2019 e levantar informações que contribuam para melhoria da qualidade das decisões regulatórias, além de construir um ambiente de colaboração e diálogo, com perspectivas para além do momento de revisão da norma.
- *Pauta:* Os seguintes temas técnicos constavam na pauta das reuniões:

1. Restrição à prescrição de produtos de Cannabis aos casos em que outras opções terapêuticas foram esgotadas;

2. Limite de teor de THC e suas implicações;

3. Redação do artigo 4º da RDC nº 327/2019 (referência à predominância do CBD);

4. Limitação do teor de etanol nas formulações;

5. Vias de administração;

6. Tipos de receituário utilizados para os produtos de Cannabis; e

7. Manipulação de produtos de Cannabis.

- *Principais resultados e encaminhamentos:*

Sobre a restrição da prescrição dos produtos de Cannabis aos casos em que outras opções terapêuticas foram esgotadas, atualmente aplicável a todos os produtos e enfatizada em norma para aqueles contendo acima de 0,2% de THC, para os quais também existe a

restrição adicional a cuidados paliativos e situações irreversíveis ou terminais, foi comentado que estes não são categorizados como medicamentos e não passam por avaliação clínica de segurança e eficácia, sendo o racional que embasa a sua indicação análogo ao do uso compassivo.

Assim, seria adequado manter a restrição de indicação para pacientes não responsivos a outras opções terapêuticas, considerando que há uma hierarquia do ponto de vista clínico entre as alternativas de tratamento, devendo os medicamentos regularmente registrados ter prioridade sobre produtos que sejam aprovados em caráter excepcional e transitório, como os produtos de Cannabis, que carecem ainda de caracterizações apropriadas de seus perfis de segurança e eficácia. Ressaltou-se, ainda, a importância da comunicação clara à população, incluindo os profissionais prescritores, a respeito da motivação dos critérios definidos para os produtos de Cannabis, com esclarecimento das diferenças entre estes e os medicamentos registrados pelas vias regulatórias convencionais.

Quanto ao limite de 0,2% atualmente definido em norma para o teor de THC e às restrições aplicáveis aos produtos contendo esse canabinoide em concentrações superiores, ressaltou-se que há evidências em literatura sobre as consequências deletérias do uso de THC em crianças e adolescentes, especialmente relacionadas aos impactos desse canabinoide no processo de “poda neuronal”, aumentando a chance de desenvolvimento de quadros psicóticos, depressão e risco de suicídio. Também há preocupações quanto aos riscos desse canabinoide para outros grupos, como gestantes e lactantes. Foi comentado, ainda, que o eventual aumento desse limite dependeria de um embasamento sólido em evidências que permitissem concluir por um risco aceitável. Assim, considerando a carência de evidências científicas sobre a eficácia e segurança dos produtos, ponderou-se que seria prudente partir do pressuposto de que existe o risco e que o benefício é incerto e, nesse sentido, seria adequado manter o limite atualmente previsto na norma para a concentração de THC, bem como definir restrições de uso claras para produtos que contenham o referido canabinoide em concentrações mais elevadas, excluindo-se a possibilidade de indicação destes para grupos populacionais mais vulneráveis.

Alguns participantes manifestaram, ainda, a preocupação quanto à divulgação de informações não acuradas ou distorcidas a respeito de indicações clínicas de produtos de Cannabis que tem sido feita aos prescritores e pacientes, o que prejudica o uso racional desses produtos. Foi comentado que muitas vezes os médicos carecem de informações adequadas sobre a composição dos produtos, o que prejudica o seu processo de tomada de decisão em relação à definição de indicações e modos de uso. Nesse sentido, reforçou-se a importância da promoção de ações de esclarecimento e educação da população por parte da Agência, complementares à regulamentação do tema.

Além disso, foi reforçada a importância de se disponibilizar aos prescritores informações detalhadas quanto à composição dos produtos de Cannabis em termos do teor dos canabinoides presentes, considerando inclusive a relação de proporcionalidade entre estes, uma vez que seus perfis farmacológicos são distintos. Ainda nesse sentido, foi comentado que seria importante que o teor dos canabinoides presentes em quantidades

significativas seja expresso em mg/mL, não apenas em percentual, a fim de favorecer os cálculos de dosagens. Por fim, destacou-se a importância da farmacovigilância e da necessidade de incentivo às notificações de eventos adversos.

Quanto à obrigatoriedade de que os produtos contenham predominantemente CBD, foi discutida a possibilidade de revisar o texto normativo de forma a indicar que os insumos ativos devem ser provenientes de quimiotipo CBD-dominante. De forma geral, os participantes manifestaram concordância em relação à essa proposta, considerando que esta tem o potencial de trazer clareza ao texto, em especial para o setor produtivo.

Em relação à presença de etanol como excipiente em formulações, principalmente considerando que muitos dos produtos de Cannabis podem ser indicados para grupos como pacientes pediátricos e portadores de epilepsia, que podem ser mais susceptíveis aos efeitos tóxicos do etanol, principalmente considerando o possível uso crônico do produto. Ademais, a ausência de posologia definida para os produtos de Cannabis dificulta a avaliação do risco pela inviabilidade de estimar a exposição e propor limites relacionados à dose. Além disso, a ausência de avaliação clínica específica para os produtos de Cannabis inviabiliza a caracterização adequada de seu perfil de segurança para os grupos populacionais potencialmente expostos. Em relação a esse tema, foi manifestado que a restrição completa do uso de etanol nas formulações dos produtos seria inviável e que mesmo a definição de limites seria complexa, considerando que não há ainda limites gerais aplicáveis a medicamentos e que a norma que trata de produtos de Cannabis tem caráter transitório. Porém, seria possível incluir frases de advertência específicas sobre a presença do álcool (em qualquer concentração), destacando a necessidade de avaliação da relação risco-benefício pelo profissional prescritor.

Sobre as restrições das vias de administração atualmente previstas em norma para produtos de Cannabis, ponderou-se que não há justificativa para uso de formas farmacêuticas injetáveis e estéreis e, assim, as vias relacionadas devem permanecer excluídas, considerando o intuito de limitação de riscos associados ao uso desses produtos. Também foi indicado que a utilização por vias consideradas de menor risco, como a tópica, poderia ser interessante, porém, a revisão desse item na norma dependeria de melhor compreensão das possibilidades de uso desses produtos nesse contexto. Foram trazidas informações acerca da viabilidade de uso por outras vias, como bucal, sublingual, vaginal e transdérmica, embora os estudos clínicos existentes com avaliação de produtos administrados pela maioria dessas vias sejam ainda restritos. Em relação à via inalatória, comentou-se que há dados disponíveis para caracterização da farmacocinética de canabinoides administrados por essa via, o que é importante do ponto de vista clínico. Ainda assim, essa via poderia ser relacionada a maior risco se comparada a outras como a tópica e a oral. Foi ressaltada também a importância de considerar o desenvolvimento de formulações apropriadas às vias propostas, tanto por razões de biodisponibilidade quanto de comodidade do paciente. Comentou-se que há divergência entre o Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Embalagens de Medicamentos (ANVISA, 2011b) e o Formulário para Pedido de AS (Anexo I da RDC nº 327 de 2019), considerando as definições das vias nasal e inalatória.

Sobre os receituários aplicáveis aos produtos de Cannabis e critérios de prescrição atualmente previstos, foi pautada a possibilidade de alterar os tipos de receita de controle especial, com indicação de receita branca em duas vias para produtos com teor de THC $\leq 0,2\%$ e Notificação de Receita “B” para os produtos com teor de THC $> 0,2\%$. Ressaltou-se, ainda, que a Portaria nº 344 de 1998 está sendo revista como forma de priorizar a aplicação de controles mais restritivos para os produtos que efetivamente apresentem maior risco. Foi argumentado que o CBD é considerado relativamente seguro, com baixo potencial de dependência ou abuso, e está previsto na Lista C1 da referida Portaria, não sendo necessária a aplicação de controles demasiadamente restritivos aos produtos que contenham esse canabinoide como majoritário, na ausência de outros que possam representar maior risco. Também foi manifestada a preocupação de que o critério atual dificulte o acesso pelos pacientes. Os posicionamentos dos convidados foram divergentes em relação a alguns aspectos, com alguns contrapontos colocados em relação ao argumento supracitado, principalmente relacionados à aplicação do princípio da precaução. Além disso, foi ponderado que, se for feita a opção pela alteração dos tipos de receituário, esta deve ser embasada em critérios técnicos, com ênfase no risco, e que a tomada de decisão sobre esse ponto não deve ser feita considerando unicamente o argumento da dificuldade de acesso.

Sobre manipulação dos produtos de Cannabis, a discussão foi programada para a reunião de 05/12/2022, porém, como representantes do CFM, CFF e GGFIS não estavam presentes, os participantes foram contextualizados sobre o assunto e puderam fazer comentários gerais, sendo colocada a perspectiva de agendamento de outra reunião para discussão aprofundada do tema. Os participantes foram informados sobre a existência de diversas demandas judiciais, algumas com liminares já concedidas, para que as farmácias possam manipular esses produtos, apesar da atividade ser atualmente vedada pela RDC nº 327 de 2019. Ressaltou-se que há várias limitações técnicas relativas à possibilidade de manipulação desses produtos, principalmente quanto ao controle de qualidade, para obtenção de produtos de forma padronizada e reproduzível, o que pode gerar riscos aos pacientes. Porém, considerando o contexto das decisões judiciais a despeito dessas limitações, representantes da Anvisa ponderaram que a permissão dessa atividade com definição de limitações e condicionantes pode ser uma estratégia regulatória válida para lidar com o cenário que se coloca. Muitos participantes manifestaram preocupações convergentes quanto à possibilidade de permissão da manipulação, relacionadas principalmente à inviabilidade de padronização dos insumos empregados e dos próprios produtos manipulados, bem como de se garantir o atendimento de outros parâmetros de qualidade relevantes.

Por fim, foram discutidos tópicos sobre farmacovigilância, relacionados principalmente ao recebimento de relatos de eventos adversos e sua notificação. Foi comentado sobre a utilização da experiência adquirida para aprimoramento da prática clínica e sobre a importância de se atentar também às possíveis interações medicamentosas. Sugeriu-se uma plataforma específica para notificação de eventos adversos para produtos contendo canabinoides, que possa permitir a diferenciação entre estes.

Os resultados dessas discussões foram considerados durante a revisão do texto normativo e o levantamento de alternativas regulatórias relacionadas aos temas específicos (*vide* “Descrição das Possíveis Alternativas para Enfrentamento do Problema Regulatório”).

E-Participa

De acordo com o [Cardápio de Participação Social em Regulação](#) publicado pela Anvisa, o E-Participa é um mecanismo de participação social aberto a todos os interessados, sendo caracterizado por uma consulta por meio de formulário eletrônico, cujo principal objetivo é coletar informações, dados e evidências em geral relacionadas ao tema regulatório.

No presente processo de AIR, optou-se por utilizar o E-Participa como principal mecanismo de participação social por ser um formato que possibilita amplo alcance da consulta, viabilizando a participação de diferentes atores de forma democrática e equitativa, uma vez que a possibilidade de participação independe do poder econômico, da capacidade de articulação ou das possíveis influências dos grupos representados.

a) Objetivos

Os principais objetivos da consulta por meio do mecanismo E-Participa foram possibilitar às áreas técnicas da Anvisa envolvidas compreender melhor as perspectivas e necessidades dos membros de diferentes setores da população interessados no tema; além de reunir informações e contribuições técnicas fundamentadas para apoiar as discussões durante o processo de AIR, contribuindo para a melhoria do marco regulatório atual.

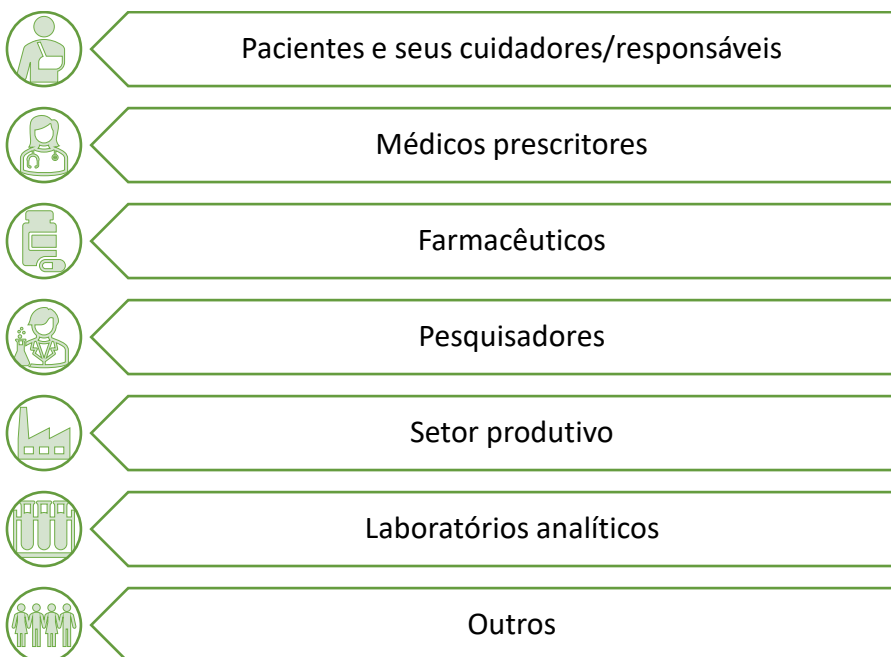
b) Formato e características da consulta

O formulário para consulta foi elaborado de forma a abranger diferentes aspectos do tema em discussão, sendo composto tanto por questões de campo aberto quanto de múltipla escolha, divididas em seções, conforme exposto a seguir.

Seções

- Questões gerais para coleta de dados de identificação e caracterização dos perfis dos participantes;
- Questões específicas sobre o tema, direcionadas a perfis de participantes previamente definidos;
- Questões direcionadas ao apontamento de sugestões de revisão do texto normativo, voltadas aos participantes de todos os perfis;
- Questionamento geral sobre sugestões de outras medidas não normativas em caráter complementar.

As questões, anexadas ao final deste Relatório, foram elaboradas considerando grupos específicos da população, listados a seguir, os quais foram definidos a partir da relação de agentes afetados pelo problema regulatório (*vide* seção “Identificação dos Agentes Afetados pelo Problema Regulatório”). Ao iniciar o preenchimento do formulário eletrônico, os participantes eram orientados a selecionar o(s) grupo(s) com o(s) qual(is) se identificavam, tendo também a opção de selecionar o grupo “Outros” caso não se enquadrassem em nenhum dos demais perfis.



No dia 13/10/2022, foi realizado um [Webinar](#) pela GMESP para apresentação desse mecanismo de participação anteriormente ao início do período de contribuições, a fim de orientar o preenchimento do formulário e o seu envio, além de contextualizar as etapas do processo regulatório em andamento. O formulário esteve aberto para contribuições durante 30 dias, com início em 17/10/2022 e encerramento em 17/11/2022.

Ao término do período de 30 dias para o recebimento de contribuições, iniciou-se a avaliação das respostas, sendo parte dos resultados obtidos apresentada em [Relatório](#), elaborado com a finalidade de dar transparência ao processo². O conteúdo das respostas recebidas para algumas questões abertas foi avaliado de forma mais aprofundada e considerado durante o processo de AIR, juntamente às informações obtidas por meio de outras fontes, incluindo outros mecanismos de participação social disponibilizados ao longo do processo. Os pontos mais relevantes relacionados às contribuições técnicas recebidas são discutidos de forma integrada nas seções específicas deste Relatório, em especial naquelas que abordam as alternativas regulatórias. Os demais dados são apresentados nesta seção.

c) *Resultados*

Ao todo, foram recebidas 989 contribuições completas durante o período em que o formulário esteve aberto, sendo 967 contribuições de Pessoa Física (98%) e 22 de Pessoas Jurídicas (2%).

Perfis dos respondentes

Em relação à localização geográfica, a maioria das contribuições recebidas (982) teve origem no Brasil. Outros países a partir dos quais foram enviadas contribuições foram Estados Unidos (3), Argentina, Canadá, Nova Zelândia e Portugal, com 1 contribuição cada (Gráfico 1).

² A gravação do Webinar e o Relatório inicial das contribuições estão disponíveis no portal da Anvisa, em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-publica-relatorio-e-participa-sobre-a-revisao-da-norma-de-produtos-de-cannabis-para-uso-medicinal>.

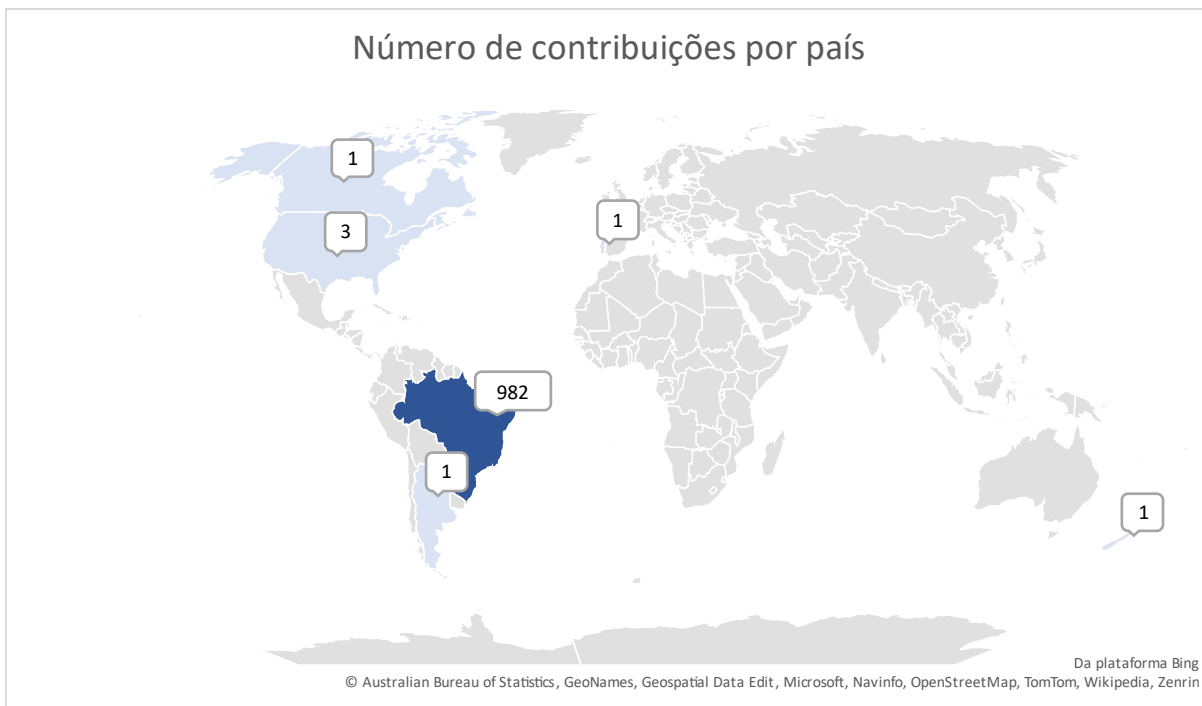


Gráfico 1: Distribuição do quantitativo de contribuições no E-Participa por país de origem.

Das contribuições com origem no Brasil, a maioria foi proveniente do Estado de São Paulo (383), seguido por Rio de Janeiro (104), Minas Gerais (83) e Santa Catarina (81) (Gráfico 2).

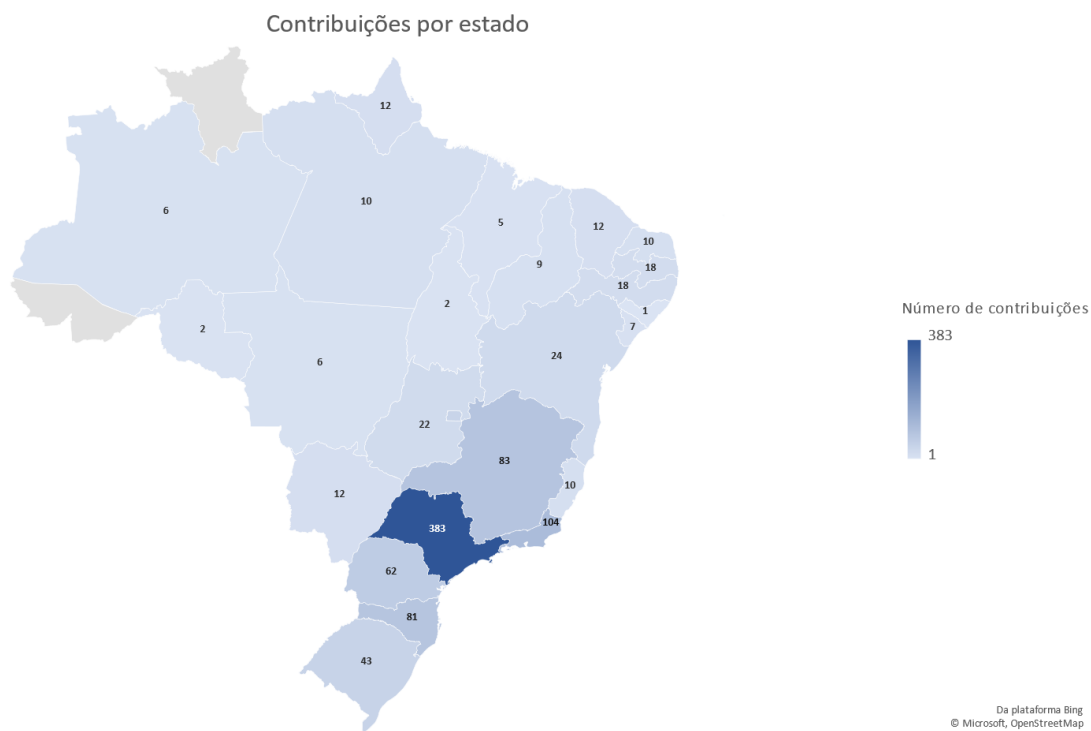


Gráfico 2: Distribuição do quantitativo de contribuições no E-Participa originárias do Brasil por Estado da Federação. Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da consulta utilizando MS Excel.

A classificação dos respondentes nos perfis previamente indicados no questionário, conforme identificação sinalizada pelos próprios participantes, é apresentada no Gráfico 3. Ressalta-se que essa pergunta permitia a seleção de mais de uma opção de resposta.

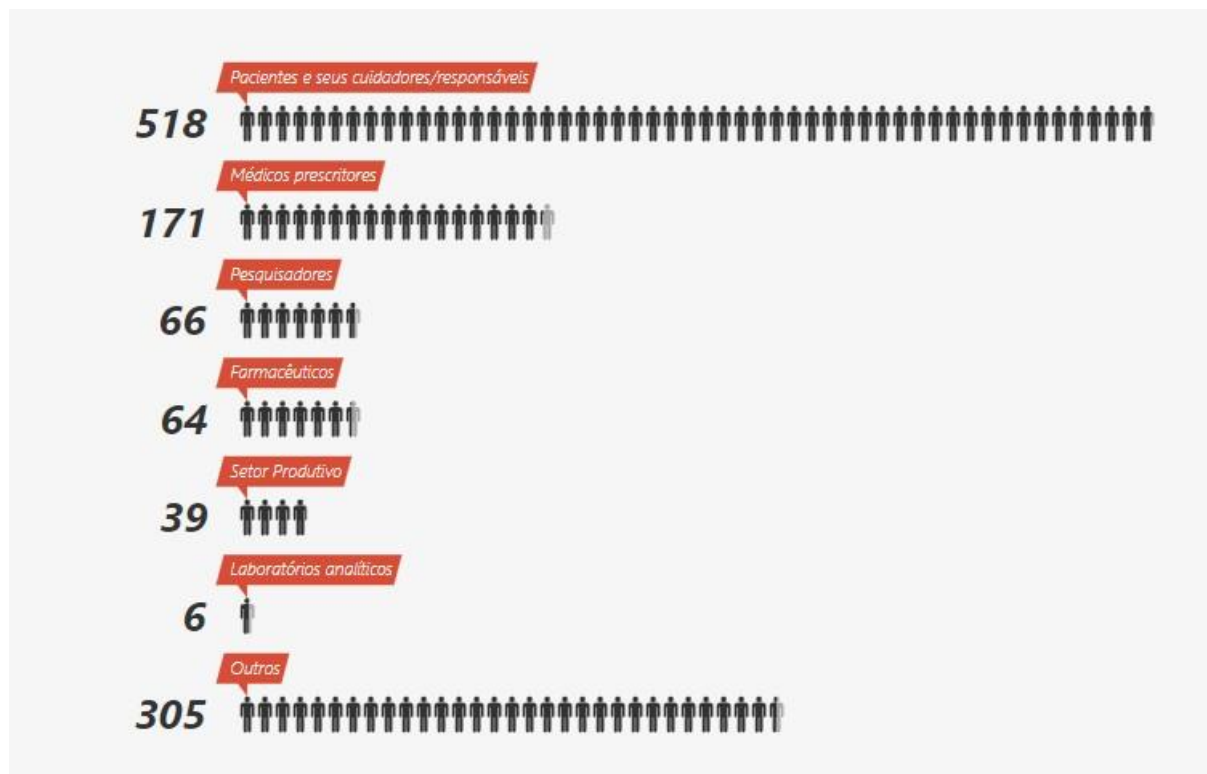


Gráfico 3: Quantidade de participantes por perfil. Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da consulta utilizando MS Excel.

Pacientes e seus cuidadores/responsáveis

Dentre os 989 formulários completos recebidos, 518 respondentes se identificaram como pacientes e seus cuidadores/responsáveis. Inicialmente, os participantes desse grupo foram questionados sobre quais produtos ou medicamentos obtidos a partir de *C. sativa* utilizam e, em seguida, quais as condições de saúde ou sintomas que motivaram o tratamento. Na questão havia um campo aberto para resposta, de forma que os participantes pudessem definir com suas próprias palavras a motivação do tratamento. As respostas foram categorizadas conforme as condições e os sintomas descritos ou citados no texto. Os resultados, indicando os termos mais frequentes e o número de ocorrências de cada um, são apresentados no Gráfico 4.

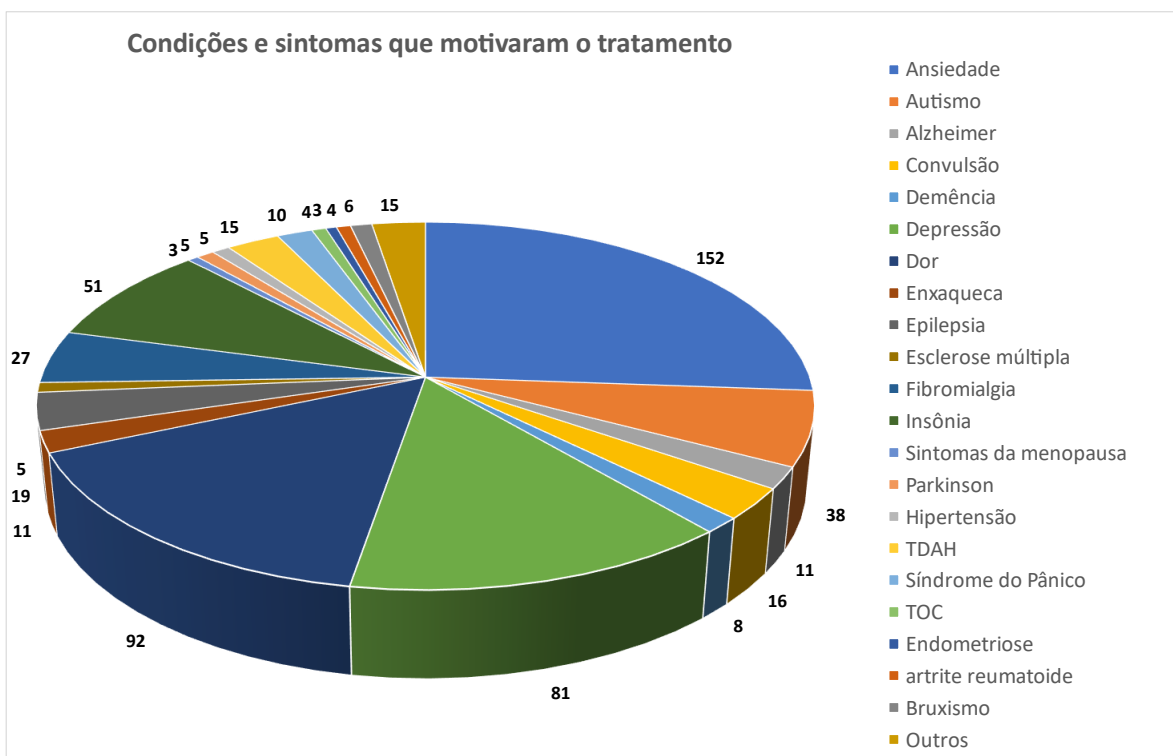


Gráfico 4: Quantitativo de respostas no grupo de pacientes/responsáveis ou cuidadores sobre as condições e os sintomas que motivaram o tratamento com medicamento ou produto à base de Cannabis. Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da consulta utilizando MS Excel.

Ressalta-se que as informações supracitadas refletem apenas o perfil dos participantes quanto às condições clínicas que os motivaram a buscar tratamento com medicamento ou produto à base de Cannabis, não devendo ser interpretadas como recomendações da Anvisa em relação às diretrizes terapêuticas nem como evidências de eficácia. Cabe mencionar que, conforme discutido neste Relatório (*vide* seção “Identificação do Problema Regulatório”), apesar da plausibilidade farmacológica e da existência de relatos de experiências clínicas favoráveis ao uso de produtos obtidos a partir de *C. sativa* no tratamento de uma série de condições patológicas (exs.: distúrbios neurológicos e psicológicos, como ansiedade, transtorno do estresse pós-traumático, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e depressão; distúrbios neurodegenerativos, como esclerose lateral amiotrófica (ELA) e as doenças de Parkinson e Alzheimer; e distúrbios inflamatórios intestinais e cuidados paliativos de pacientes oncológicos), os estudos clínicos referentes a essas alegações são, em sua maioria, de baixa qualidade ou mesmo ausentes (BLACK et al., 2019; EMCDDA, 2018; LEGARE; RAUP-KONSAVAGE; VRANA, 2022).

Além disso, conforme previsto no art. 48 da RDC nº 327 de 2019, a prescrição dos produtos de Cannabis deve observar critérios como a ausência de alternativas terapêuticas e os princípios da ética médica, devendo apoiar-se em dados técnicos capazes de sugerir que essa opção pode ser eficaz e segura. Ainda que o grupo de participantes desse perfil não seja restrito a pacientes que usam produtos autorizados nos termos da RDC nº 327 de 2019, incluindo aqueles que utilizam outros à base de Cannabis, como os importados conforme a RDC nº 660 de 2022, é desejável que os mesmos princípios sejam observados nesses casos.

Os participantes deste perfil também foram perguntados sobre qual produto utilizam (campo aberto), e há quanto tempo o tratamento foi iniciado. A maioria dos participantes (n=204; 39%) afirmou que o tratamento foi iniciado há menos de um ano. O segundo grupo mais numeroso foi o dos pacientes ou responsáveis que relataram ter iniciado tratamento entre um e dois anos atrás (n=134; 26%). Os relatos de início de tratamento há mais tempo foram menos comuns (n=79; 15%) (Gráfico 5).

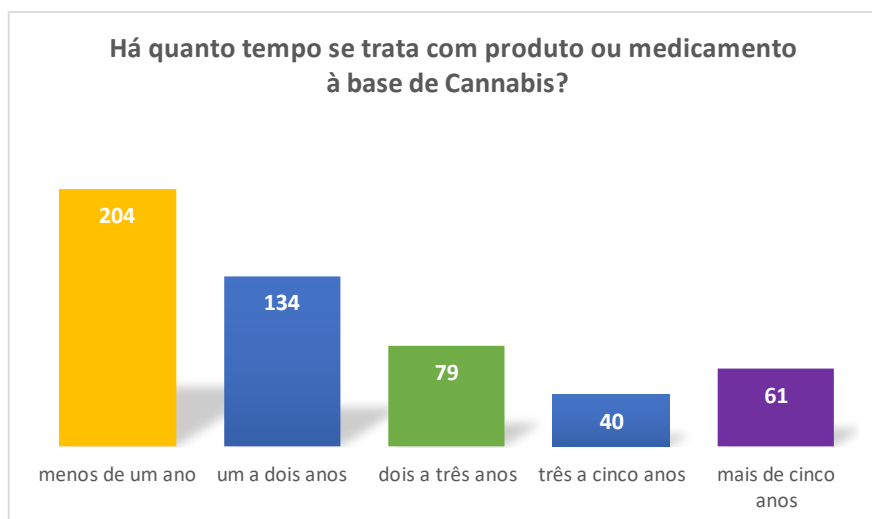


Gráfico 5: Quantitativo de respostas no grupo de pacientes/responsáveis ou cuidadores sobre o tempo de tratamento com medicamento ou produto à base de Cannabis. Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da consulta utilizando MS Excel.

Os participantes também foram questionados se usam outro(s) medicamento(s) ao mesmo tempo em que fazem tratamento com medicamento ou produtos obtidos a partir de *C. sativa*. A maioria (n=335; 65%) informou que utiliza apenas o medicamento ou produto à base de Cannabis, enquanto 183 (35%) responderam que fazem uso de outros medicamentos (Gráfico 6). Aos pacientes que responderam “sim” a essa questão, foi disponibilizado um campo para informar quais são os medicamentos utilizados simultaneamente.

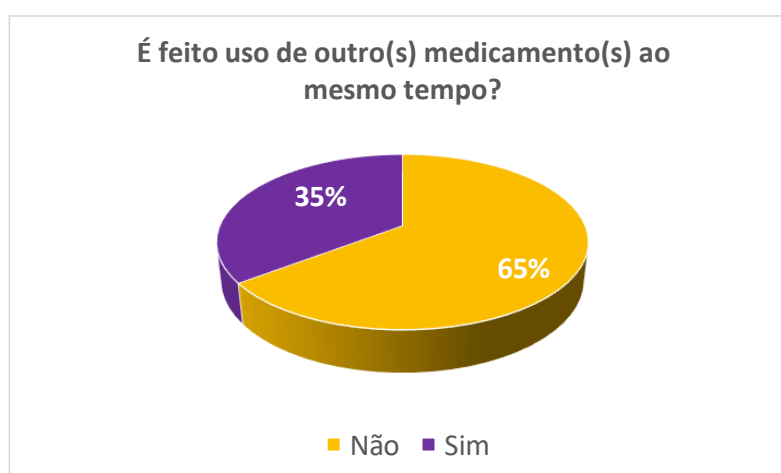


Gráfico 6: Proporções de respostas no grupo de pacientes/responsáveis ou cuidadores sobre o uso concomitante de produtos de Cannabis e outros medicamentos. Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da consulta utilizando MS Excel.

Os produtos de Cannabis autorizados nos termos da RDC nº 327 de 2019 não são propostos para serem utilizados como tratamento de primeira escolha, mas sim para os casos de ausência ou insuficiência de alternativas terapêuticas, de forma a priorizar o uso em situações em que os benefícios ao paciente superem os riscos, considerando que esses produtos ainda não tiveram seus perfis de segurança e eficácia bem estabelecidos. Dessa forma, no cenário regulatório atual, é esperado que a busca pelo uso de produtos obtidos a partir de *C. sativa* com finalidade terapêutica ocorra principalmente em condições em que outras opções terapêuticas já tenham sido esgotadas. Nesse contexto, os participantes foram perguntados sobre a tentativa prévia de tratamento com outro medicamento antes do uso de derivados de *Cannabis*, ao que 85 (16%) responderam que não fizeram uso prévio de outro medicamento e 433 (84%) afirmaram que sim, usaram anteriormente outro medicamento (Gráfico 7), o que é condizente com o previsto em norma. Nesse caso, também foi disponibilizado um campo para os pacientes que responderam “sim” para que indicassem os medicamentos já utilizados em tentativas anteriores de tratamento.

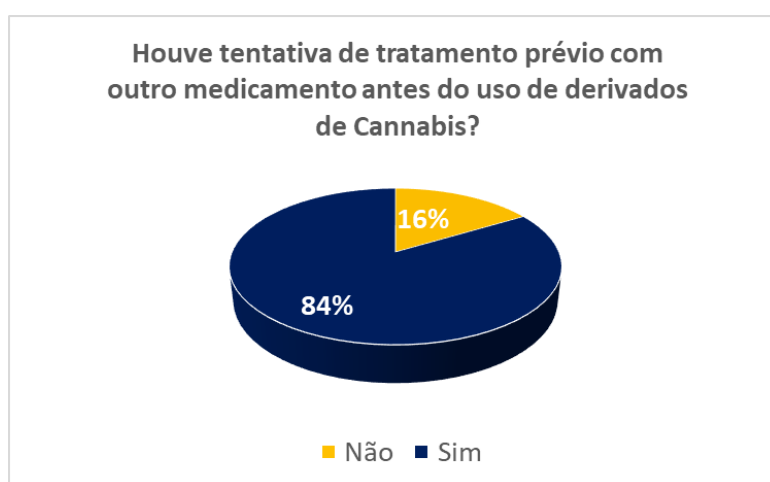
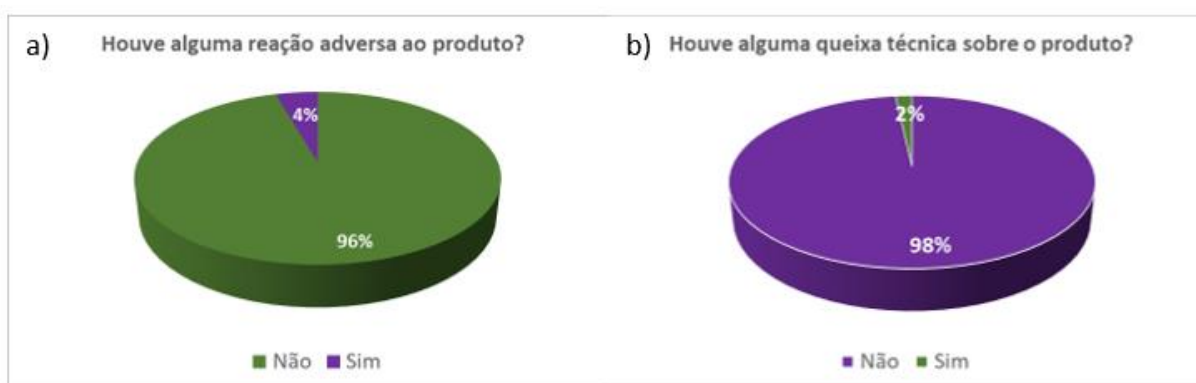


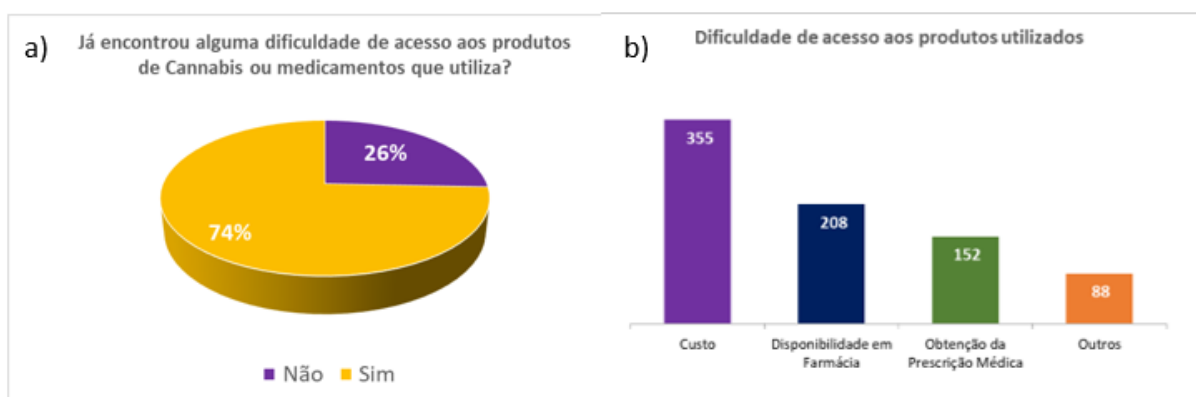
Gráfico 7: Proporções das respostas de pacientes/responsáveis ou cuidadores sobre tentativa de tratamento com outro medicamento antes do uso de derivados de Cannabis. Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da consulta utilizando MS Excel.

Os participantes também puderam responder a uma questão com campo aberto para comentários gerais sobre sua experiência de uso. A maioria relatou experiências positivas, com atendimento às suas expectativas e melhora da qualidade de vida. Os textos das respostas foram tratados aplicando-se uma análise de conteúdo para identificação das ideias centrais. Foi então gerada uma nuvem de palavras (Gráfico 8), com auxílio da ferramenta *online* disponível em www.wordclouds.com, na qual é possível observar maior frequência de termos que indicam experiências positivas de tratamento. Cabe ressaltar que as respostas refletem apenas as experiências dos participantes, não devendo ser interpretadas como evidências de eficácia. É importante destacar que há o risco de viés ao se interpretar dados obtidos de relatos de experiências individuais com intervenções terapêuticas, visto que de modo geral há a tendência conhecida dos pacientes com experiências positivas serem mais propensos a divulgá-las, relacionando-as ao tratamento, se comparados àqueles que não tiveram experiências favoráveis, os quais têm pouca propensão a relatá-las.



Gráficos 9-a e 9-b: Proporções de respostas de pacientes/responsáveis ou cuidadores sobre eventos adversos e/ou queixas técnicas relacionadas aos produtos obtidos a partir de Cannabis. Fonte: Elaborados pelos autores a partir dos dados da consulta utilizando MS Excel.

Os pacientes ou responsáveis também foram questionados sobre as dificuldades de acesso aos medicamentos ou produtos de Cannabis que utilizam. A maioria dos participantes (n=385, 74%) afirmou já ter encontrado dificuldades de acesso, enquanto 133 (26%) responderam negativamente (Gráfico 10-a). Aos pacientes que responderam “sim” à questão anterior, foi perguntado a respeito dos tipos de dificuldades encontradas, disponibilizando uma lista de opções para seleção. 355 respondentes (69%) afirmaram que as dificuldades estão relacionadas com custos, 208 (40%) com disponibilidade em farmácia, 152 (29%) com prescrição médica e 88 (17%) com outros fatores (Gráfico 10-b). Salienta-se que, nesse questionamento, mais de uma alternativa de resposta foi permitida no formulário.



Gráficos 10-a e 10-b: Proporções de respostas de pacientes/responsáveis ou cuidadores sobre dificuldades de acesso aos produtos e tipos de dificuldades relatadas. Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da consulta utilizando MS Excel.

O participante também teve a oportunidade de incluir informações adicionais sobre a(s) opção(ões) selecionada(s) em um campo aberto. Diante do exposto, nota-se que o acesso aos produtos de Cannabis ainda enfrenta dificuldades no país e que o custo dos produtos é um dos principais fatores que contribuem para esse cenário. Essa observação está alinhada com a discussão apresentada na seção do presente Relatório referente à caracterização do problema regulatório, em que a dificuldade de acesso associada ao custo elevado dos produtos era apontada como uma das causas primárias do problema regulatório.

Conforme discutido na referida seção, a minimização dessa limitação dependeria principalmente da criação de mecanismos para viabilizar o controle de preços desses produtos; bem como para promoção da autonomia do setor para obtenção de insumos farmacêuticos ativos a partir da *C. sativa* em território nacional, o que teria potencial de reduzir parte dos custos produtivos.

Importa destacar que as respostas obtidas a partir do E-Participa sobre essa questão são úteis para identificação de oportunidades de ações regulatórias voltadas à minimização das dificuldades relatadas, dentro do escopo de atuação da Anvisa, e considerando a necessidade de promoção do uso racional dos produtos.

O questionário também proporcionou aos pacientes e seus cuidadores/ responsáveis a possibilidade de indicar se já tiveram dúvidas a respeito do tratamento e se obtiveram acesso às informações de que necessitavam. A maioria dos participantes desse grupo (n=494, 95%) afirmou não ter dúvidas, enquanto 24 (5%) responderam “sim” (Gráfico 11).

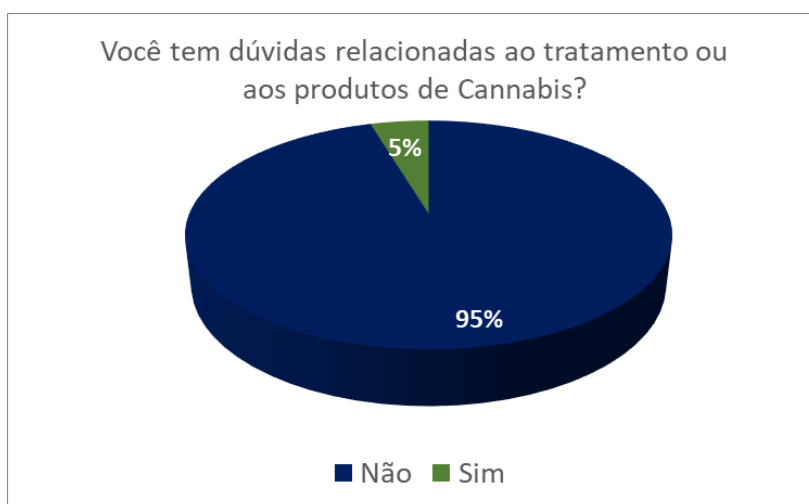


Gráfico 11: Proporções de respostas de pacientes/responsáveis ou cuidadores sobre dúvidas relacionadas ao tratamento. Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da consulta utilizando MS Excel.

Por fim, os participantes foram questionados, com campo aberto para resposta, quanto às suas expectativas em relação à regulação do acesso a produtos de Cannabis para fins medicinais no país. As respostas recebidas foram diversas em termos das perspectivas expostas, porém alguns pontos foram frequentemente abordados, manifestando preocupações, expectativas e necessidades comuns a muitos dos participantes desse grupo.

Uma das maiores preocupações manifestadas nas respostas recebidas foi em relação à necessidade de melhoria do acesso a produtos que atendam às necessidades dos pacientes. Nesse sentido, muitos pacientes/responsáveis destacaram que o custo dos produtos industrializados ainda é elevado e que estes não são facilmente encontrados para compra. Muitos participantes defenderam a regularização das atividades que envolvem cultivo e produção doméstica.

No entanto, conforme discutido anteriormente neste Relatório, tais atividades de caráter artesanal não possibilitam a obtenção de produtos com características padronizadas e reprodutíveis ao longo do tempo, condição esta necessária para o sucesso do tratamento no longo prazo. Dessa forma, é importante que sejam construídas estratégias regulatórias capazes de dar respostas adequadas à demanda dos pacientes por acesso a produtos que atendam às suas necessidades, mas sem prescindir dos controles necessários para assegurar a qualidade dos produtos e a segurança dos pacientes a eles expostos.

As preocupações referentes a aspectos de segurança dos produtos foram também mencionadas em muitas respostas. Alguns pacientes manifestaram, ainda, a importância de ter acesso a tais produtos garantido por meio do SUS. Para que essa possibilidade seja viabilizada, é necessária a construção de uma base sólida de evidências científicas de eficácia que apoiem a regularização de determinados produtos obtidos a partir da *C. sativa* como medicamentos e sua posterior inclusão entre os produtos passíveis de fornecimento pelo SUS.

Por fim, ressaltam-se também as manifestações que destacavam a importância do desenvolvimento da pesquisa científica no país e da democratização do acesso à informação referente aos produtos derivados da *C. sativa* com potencial uso medicinal. O conjunto das respostas recebidas proporcionou melhor compreensão dos desafios, das expectativas e necessidades dos pacientes e de seus responsáveis, constituindo um material importante para subsidiar a construção futura de estratégias de atuação regulatória, principalmente no que diz respeito ao levantamento de alternativas não normativas, de forma a buscar contemplar as necessidades dos pacientes e apoiá-los em suas dificuldades da melhor forma possível, dentro das atribuições regimentais da Anvisa.

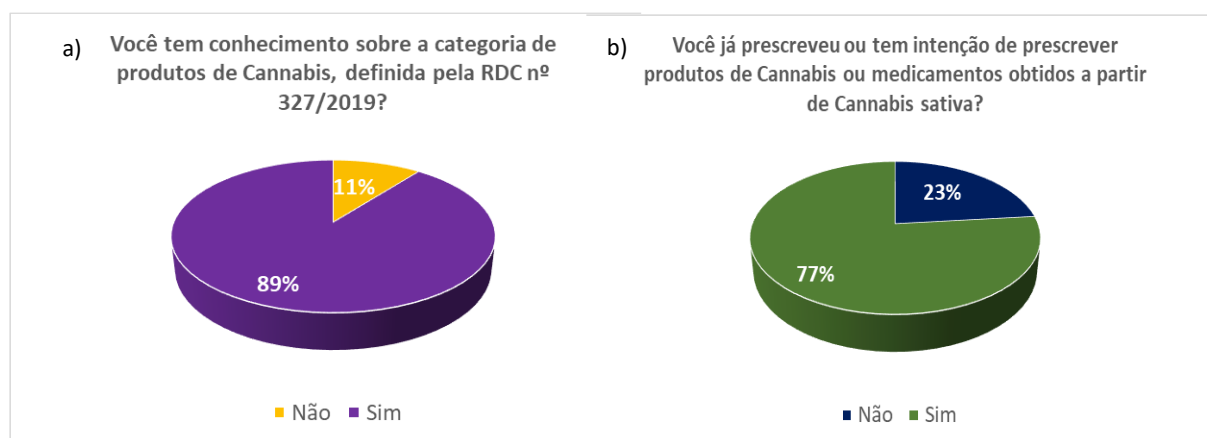
Médicos prescritores

Do total de 989 formulários completos recebidos, 171 (15%) foram preenchidos por participantes que se identificaram no grupo de médicos prescritores. Dessas 171 respostas, 153 (89%) afirmaram ter conhecimento sobre a categoria de produtos de Cannabis, definida pela RDC nº 327 de 2019 (Gráfico 12-a). O questionário também fornecia um espaço (campo aberto) para o participante indicar como teve acesso às informações sobre a categoria de produtos de Cannabis. Entre as fontes citadas, foram identificadas as seguintes:

- Cursos, congressos e outros eventos temáticos (n= 54)
- Artigos e outras fontes de literatura técnico-científica (n=34)
- Sites temáticos e outras fontes na internet em geral (n=29)
- Sociedades médicas e conselhos de classe (n=18)
- Portal da Anvisa e acesso direto ao texto normativo publicado (n=15)
- Informações divulgadas por empresas do setor (n=13)
- Trocas diretas de informações entre profissionais (n=9)

A partir dessas observações, nota-se que muitos dos profissionais que participaram da consulta têm buscado formação e capacitação sobre o tema por meio de cursos especializados e por estudo da literatura técnico-científica. Fontes *online* menos estruturadas, incluindo mídias eletrônicas e redes sociais, também foram mencionadas com frequência, indicando que tais veículos também são relevantes no processo de busca de informações por estes profissionais e, portanto, merecem atenção durante o processo de construção de estratégias para alcance do objetivo nº 2 listado na seção V do presente relatório, i.e., “Promover ações de divulgação científica para esclarecimento da população, principalmente dos atores envolvidos, acerca das evidências existentes para embasamento do uso racional da Cannabis para fins medicinais e dos riscos associados”.

Os participantes desse perfil também foram questionados se já prescreveram ou teriam intenção de prescrever produtos de Cannabis ou medicamentos obtidos a partir da *C. sativa*, sendo que a maioria (n=131, 77%) forneceu respostas afirmativas a essa questão (Gráfico 12-b).



Gráficos 12-a e 12-b: Perfis dos profissionais prescritores respondentes quanto ao conhecimento prévio a respeito da categoria de produtos de Cannabis e à prescrição destes ou de outros produtos obtidos a partir de *C. sativa*. Fonte: Elaborados pelos autores a partir dos dados da consulta utilizando MS Excel.

Aos participantes que informaram já terem prescrito esse tipo de produto, foi disponibilizado campo aberto para incluir informações sobre como tem sido a experiência de prescrição. De forma semelhante ao que foi observado para o grupo dos pacientes e seus cuidadores/responsáveis, a maioria dos respondentes do grupo de prescritores relatou experiências positivas, com resultados satisfatórios. A partir dos textos compilados das respostas recebidas, após análise de conteúdo para padronização de termos, foi gerada, com auxílio da ferramenta *online* disponível em www.wordclouds.com, uma nuvem de palavras (Gráfico 13), na qual é possível observar maior frequência de termos que indicam, em linhas gerais, experiências positivas.

Ainda em relação a esse fator, os médicos prescritores foram questionados sobre as dificuldades de escolha do produto adequado para cada indicação, conforme as condições clínicas de cada paciente, bem como para definições de esquema posológico e modo de uso, uma vez que os produtos de Cannabis não têm indicações e posologia definidas. Quanto a esse aspecto, 79 prescritores afirmaram não ter encontrado dificuldades, 73 assinalaram ter encontrado dificuldades relacionadas principalmente à escolha dos produtos, e 57 indicaram ter dificuldades para a definição da posologia e modo de uso (Gráfico 14). Ressalta-se que, nessa questão, o participante poderia selecionar mais de uma opção, se aplicável.

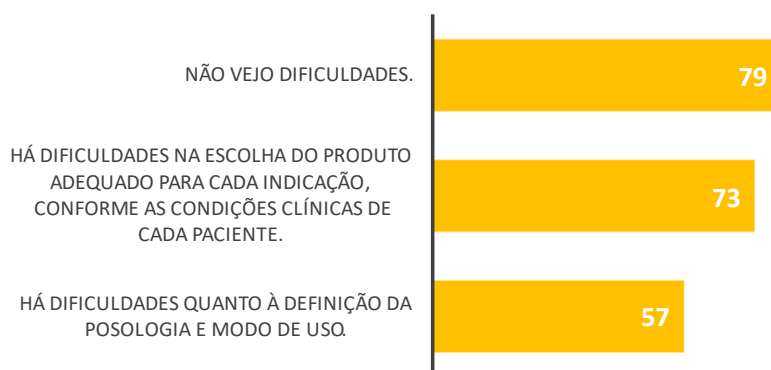


Gráfico 14: Quantitativo de respostas dos prescritores sobre dificuldades de prescrição de medicamento ou produto de Cannabis. Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da consulta utilizando MS Excel.

Ainda em relação à questão supracitada, o formulário possibilitava também a inclusão de justificativas, em campo aberto, para as respostas selecionadas. Entre as principais dificuldades relatadas referentes à escolha dos produtos de Cannabis e definição de indicações, destacam-se aquelas relacionadas à ausência de evidências conclusivas de eficácia para a grande maioria das condições clínicas que motivam a busca pelo tratamento com esse tipo de produto, principalmente na psiquiatria. Além disso, a falta de informações adequadas para caracterização dos produtos nas próprias publicações científicas e de padronização destes, o que prejudica o seu uso racional. Outros pontos ressaltados foram a falta de formação específica dos profissionais para prescrição desse tipo de produto durante sua trajetória acadêmica e a falta de diretrizes claras para subsidiar a prescrição.

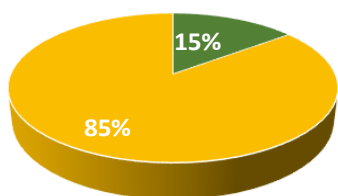
Quanto à definição de posologia, muitos prescritores informaram utilizar estratégias embasadas na titulação de doses como forma de contornar a falta de informações adequadas em relação às faixas de doses eficazes para cada produto e indicação. As dificuldades externadas são condizentes com os fatores discutidos anteriormente neste Relatório (*vide* seção “Caracterização do Problema Regulatório”), especialmente no que se refere à identificação das consequências do problema abordado. Tais informações também reforçam a importância do planejamento, no médio e longo prazo, de estratégias de atuação regulatória não normativa vinculadas ao tema, incluindo campanhas voltadas à orientação de prescritores e pacientes, com a divulgação de informações confiáveis com respaldo científico; a adoção de medidas que incentivem a condução de pesquisa científica no país; e o apoio a iniciativas de construção de diretrizes terapêuticas que subsidiem os profissionais prescritores, considerando as possibilidades dentro do escopo de atuação da Anvisa.

As perspectivas de planejamento de alternativas não normativas de atuação regulatória levantadas durante o presente processo de AIR são discutidas em seção específica deste Relatório (*vide* seção “Descrição das Possíveis Alternativas não Normativas para Enfrentamento do Problema Regulatório”).

Ainda em relação à responsabilidade assumida pelo prescritor de definição das indicações e forma de uso dos produtos de Cannabis, nos termos da RDC nº 327 de 2019, os participantes desse grupo também foram questionados se teriam acesso adequado às informações provenientes de estudos não clínicos e clínicos que sejam suficientes para suportar esse processo de decisão. A maioria dos participantes no grupo (n=146, 85%) respondeu afirmativamente, enquanto os outros 15% afirmaram considerar que não teriam acesso a informações suficientes para respaldá-los nessas decisões (Gráfico 15-a). Esses dados indicam que ainda há uma demanda por melhor acesso a informações científicas confiáveis para apoiar os profissionais prescritores em suas decisões no que diz respeito à indicação dos produtos de Cannabis, conforme já discutido anteriormente na presente seção. Ainda sobre esse ponto, também foi questionado aos participantes quais os principais meios utilizados para acesso a esse tipo de informação e quais meios consideravam mais adequados para a obtenção de dados confiáveis. Entre as fontes mais frequentemente citadas nas respostas, destacam-se publicações científicas obtidas de bases de dados como PubMed, seguidas de congressos e cursos específicos sobre o tema.

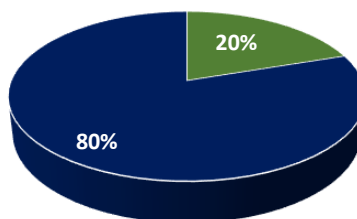
Os participantes também foram questionados se consideram importante ter materiais informativos, com informações técnicas específicas dos produtos de Cannabis. Dos 171 participantes, 137 (80%) responderam que a disponibilização desses materiais seria importante e 34 (20%) consideraram não ser necessário (Gráfico 15-b). Entende-se, a partir das respostas recebidas, que o planejamento de medidas não normativas complementares à norma em processo de revisão que envolvam a elaboração de material informativo pode ser uma estratégia válida de atuação da Agência. O conteúdo dessas respostas pode ser útil para o planejamento futuro de estratégias voltadas à melhoria do acesso dos profissionais a informações técnico-científicas de qualidade que possam apoiá-los em seu trabalho.

a) Você possui acesso adequado às informações provenientes de estudos não clínicos e clínicos que sejam suficientes para suportar o seu processo de tomada de decisão?



■ Não ■ Sim

b) Você considera que seria importante ter acesso a materiais informativos adicionais, com informações técnicas específicas dos produtos de Cannabis, para apoiá-lo no processo de tomada de decisão?



■ Não ■ Sim

Gráficos 15-a e 15-b: Impressões dos profissionais prescritores participantes quanto ao acesso a informações para respaldo de suas decisões quanto à prescrição de produtos obtidos de *C. sativa*. Fonte: Elaborados pelos autores a partir dos dados da consulta utilizando MS Excel.

O questionário também buscou avaliar alguns aspectos relacionados ao monitoramento e acompanhamento de eventos adversos e queixas técnicas associados aos produtos de Cannabis, abordando desde a comunicação dessas ocorrências aos profissionais que atuam na prescrição e dispensação, até a forma como esses relatos são tratados nas etapas seguintes. Entre os participantes que se identificaram como prescritores, a maioria (n=103, 60%) informou não ter recebido relatos dos pacientes sobre eventos adversos ou queixas técnicas referentes aos produtos prescritos, enquanto outros 68 participantes desse perfil (40%) afirmaram já ter recebido relatos desse tipo (Gráfico 16).

É interessante ressaltar que, em comparação às respostas fornecidas pelos pacientes/responsáveis ou cuidadores à questão semelhante, o percentual de participantes do grupo de médicos prescritores que respondeu positivamente para relatos de eventos adversos foi consideravelmente maior.

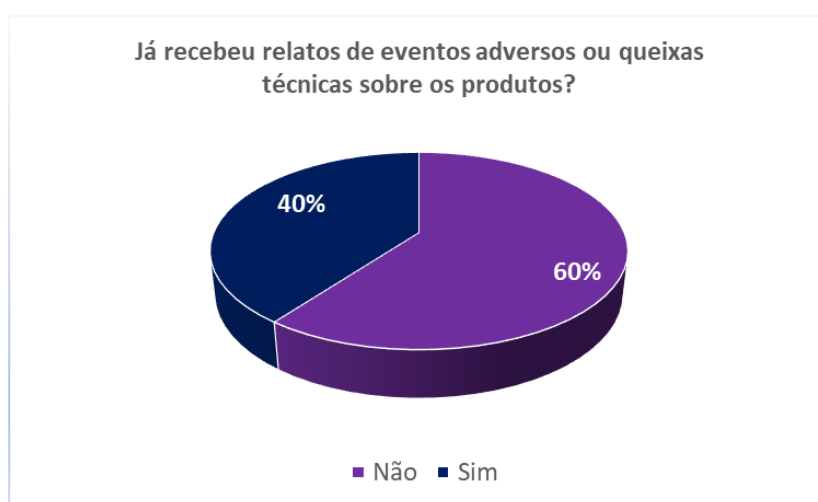


Gráfico 16: Recebimento de relatos de eventos adversos ou queixas técnicas pelos profissionais prescritores participantes da consulta. Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da consulta utilizando MS Excel.

O questionário também fornecia espaço, em campo aberto, para que os participantes indicassem quais tipos de relatos foram recebidos e os procedimentos adotados nesses casos. Alguns dos eventos adversos mais frequentemente citados nas respostas recebidas incluem sonolência, diarreia, náuseas e sedação, seguidos de cefaleia, tonturas, agitação, alergias e irritabilidade. Outros eventos também presentes nos relatos, embora menos frequentes, incluem distúrbios de sono, alterações cognitivas e de humor, quadros psicóticos, alterações de pressão, alterações de apetite e de peso, além de tolerância aos efeitos terapêuticos.

As dificuldades de correlacionar eventos adversos ao uso de produtos obtidos de *C. sativa* foi discutida anteriormente no presente Relatório (*vide* seção “Descrição das Possíveis Alternativas não Normativas para Enfrentamento do Problema Regulatório”), como componentes das consequências apontadas, as quais, por sua vez, estão diretamente relacionadas à escassez de informações adequadas sobre o perfil de segurança dos produtos de Cannabis, obtido a partir de estudos clínicos. Ademais, nota-se a importância de notificação adequada dos eventos adversos relatados pelos seus pacientes a fim de possibilitar a construção de uma base de dados que viabilize a melhor compreensão dos perfis de segurança

desse tipo de produto. Para tanto, é importante que os profissionais sejam orientados a fornecer informações completas, que viabilizem a análise posterior dos relatos recebidos. Uma discussão mais detalhada desses aspectos é apresentada na seção referente à descrição das alternativas para enfrentamento do problema regulatório do presente Relatório.

Também foram abordados no formulário alguns temas técnicos específicos, com questões direcionadas aos perfis de participantes mais diretamente relacionados a eles, a fim de recolher subsídios para apoiar as discussões durante o processo de revisão da RDC nº 327 de 2019 pertinente a esses aspectos. Nesses casos, havia espaço para os participantes anexarem referências técnico-científicas e outros materiais que possam trazer informações úteis ao processo de discussão dos temas. Um dos assuntos tratados estava relacionado ao limite atualmente definido na RDC nº 327 de 2019 para a concentração de THC (máximo 0,2%); e às restrições aos produtos contendo concentrações de THC superiores a esse limite. Foi questionado se os participantes entendem que esses limites/restrições são adequados.

Entre os respondentes que se identificaram como prescritores, 78 (48%) responderam que não consideram os limites adequados e 93 (54%) concordaram com os limites e as restrições (Gráfico 17). Aos participantes que forneceram uma resposta negativa a essa questão, foi disponibilizado um espaço para que pudessem incluir propostas de revisão desses aspectos em relação aos critérios atualmente previstos em norma. Tais respostas foram triadas e consideradas durante as discussões das alternativas relacionadas a esse tópico (*vide* seção referente à descrição das alternativas para enfrentamento do problema regulatório deste Relatório).

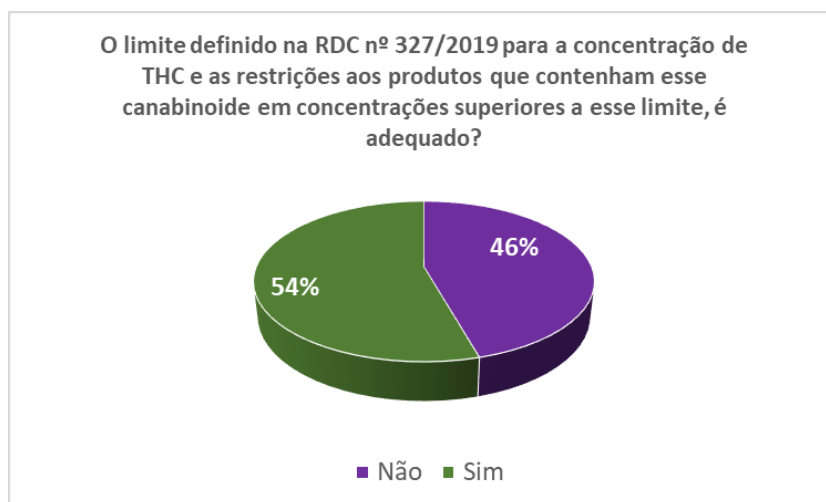


Gráfico 17: Opiniões de profissionais prescritores quanto aos limites de THC nos produtos de Cannabis previstos na RDC nº 327 de 2019. Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da consulta utilizando MS Excel.

Outra questão técnica apresentada aos participantes desse perfil abordou a pertinência das restrições relacionadas às vias de administração dos produtos de Cannabis atualmente dispostas na RDC nº 327 de 2019, que prevê a possibilidade de autorização desses produtos apenas para utilização por via oral ou nasal. 57 (33%) participantes responderam que não consideravam as restrições adequadas, enquanto 114 (67%) responderam afirmativamente (Gráfico 18).

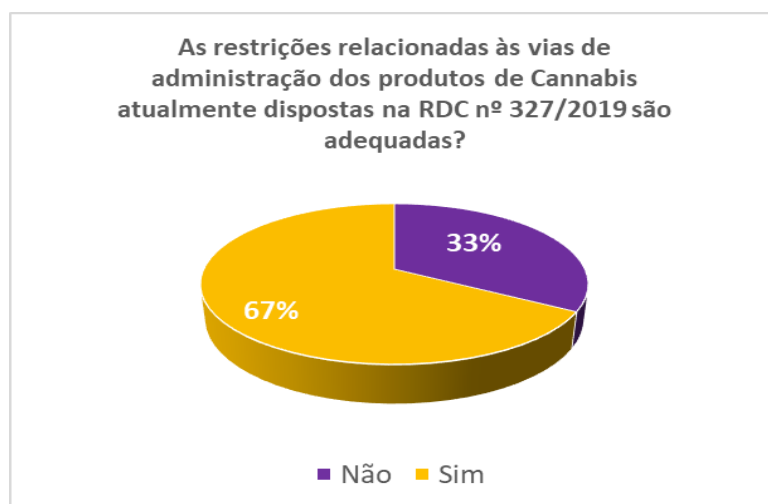


Gráfico 18: Opiniões manifestadas pelos profissionais prescritores quanto às restrições relacionadas às vias de administração dos produtos de Cannabis previstas na RDC nº 327 de 2019. Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da consulta utilizando MS Excel.

Da mesma forma adotada na questão anterior, foi fornecida a oportunidade aos participantes que responderam “não” para que pudessem incluir propostas de revisão desse ponto em relação aos critérios atualmente previstos em norma. Tais respostas foram triadas e consideradas durante as discussões das alternativas relacionadas à possibilidade de revisão das condições atualmente regulamentadas quanto às vias de administração (*vide* seção referente à descrição das alternativas para enfrentamento do problema regulatório deste Relatório).

Os participantes também foram questionados se consideram adequados os controles relativos à prescrição e dispensação dos produtos de Cannabis definidos na RDC nº 327 de 2019 e Portaria SVS/MS nº 344 de 1998. A maioria (n=107, 63%) dos prescritores participantes respondeu afirmativamente a essa questão (Gráfico 19). Da mesma forma que para as outras questões técnicas, os participantes que responderam “não” puderam incluir propostas de revisão desse ponto em relação aos critérios atualmente previstos em norma. Tais respostas foram triadas e consideradas durante as discussões das alternativas relacionadas aos controles referentes à prescrição e dispensação de produtos de Cannabis (*vide* seção referente à descrição das alternativas para enfrentamento do problema regulatório deste Relatório).

Os controles relativos à prescrição e dispensação dos produtos de Cannabis definidos na RDC nº 327/2019 e Portaria nº 344/1998 são adequados?

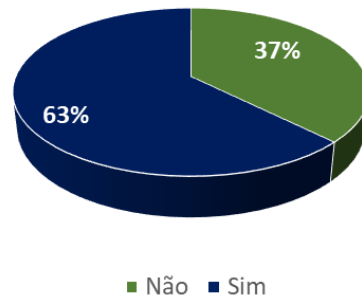


Gráfico 19: Opiniões manifestadas pelos profissionais prescritores quanto aos controles referentes à prescrição e dispensação dos produtos de Cannabis previstos na RDC nº 327 de 2019. Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da consulta utilizando MS Excel.

Assim como no caso do grupo identificado como pacientes ou seus responsáveis, os profissionais prescritores também foram questionados quanto às suas expectativas em relação à regulação dos produtos de Cannabis para fins medicinais no país, considerando a necessidade de promoção do seu uso racional. Os textos das respostas foram avaliados individualmente e consolidados de forma a sintetizar as ideias apresentadas. Os textos consolidados foram utilizados para gerar uma nuvem de palavras, com auxílio da ferramenta online disponível em <https://www.wordclouds.com>, com o intuito de enfatizar os termos que representam as ideias mais recorrentes nas respostas recebidas (Gráfico 20).



Gráfico 20: Nuvem de palavras gerada em www.wordclouds.com a partir dos textos das respostas dos prescritores relatando suas expectativas quanto à regulação de produtos de Cannabis para uso medicinal no país.

A exemplo do que foi observado nas respostas do grupo anterior, a necessidade de tornar esses produtos mais acessíveis também foi uma preocupação notavelmente presente nas respostas dos médicos prescritores. Em relação a esse aspecto, um dos principais pontos destacados foi a importância de se alcançar a autonomia de obtenção de insumos ativos e produtos em território nacional, de forma a reduzir custos. Ainda nesse sentido, a importância de regulamentação do cultivo da espécie em território nacional foi ressaltada por alguns participantes. Além disso, foram frequentemente mencionadas as necessidades de controles das atividades de prescrição e dispensação desses produtos, sendo indispensável o receituário médico, além de um acompanhamento adequado do tratamento por profissional habilitado.

Nesse sentido, alguns participantes manifestaram entendimento de que a prescrição de medicamentos e produtos de Cannabis deve ser restrita a profissionais com especializações como neurologia e psiquiatria. Outra preocupação manifestada em algumas respostas está relacionada aos produtos atualmente importados nos termos da RDC nº 660 de 2022, que não possuem garantias quanto ao atendimento a padrões de qualidade de produtos farmacêuticos. Também foram manifestadas preocupações referentes à padronização de produtos provenientes de associações de pacientes que têm atuado com autorização judicial.

Além dos pontos supracitados, muitos dos participantes ressaltaram a necessidade de evolução da base de conhecimentos científicos a respeito dos potenciais usos medicinais da *C. sativa* e de seus derivados, bem como da construção de evidências sólidas de eficácia, de forma a apoiá-los no processo de prescrição e acompanhamento dos pacientes, favorecendo o uso racional. Nesse sentido, alguns participantes destacaram a importância de atuação do poder público em iniciativas de incentivo à condução de pesquisas científicas em território nacional. Foi ressaltada, ainda, a importância de formação adequada dos profissionais prescritores com o propósito de aprimorar sua atuação. Por fim, alguns participantes destacaram a importância de se vislumbrar a incorporação futura de medicamentos obtidos a partir da espécie no âmbito do SUS.

Farmacêuticos

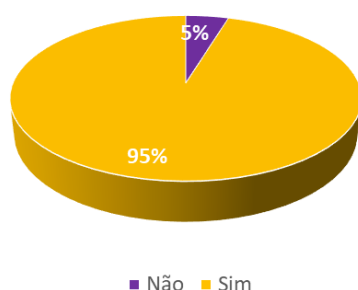
Do total de 989 formulários completos recebidos, 64 (6%) respondentes se identificaram no grupo de farmacêuticos. Desses participantes, 61 (95%) afirmaram ter conhecimento sobre a categoria de produtos de Cannabis, definida pela RDC nº 327 de 2019, enquanto 3 (5%) responderam não ter essa informação (Gráfico 21-a). O questionário também fornecia um espaço, em campo aberto, para o participante indicar como teve acesso às informações sobre a categoria de produtos de Cannabis. As principais fontes citadas nas respostas são semelhantes às aquelas citadas pelos profissionais médicos, com distinções entre as frequências de cada uma, conforme detalhado a seguir:

- Portal da Anvisa e acesso direto ao texto normativo publicado (n=18)
- Cursos, congressos e outros eventos temáticos (n=16)
- Sites temáticos e outras fontes na internet em geral (n=12)

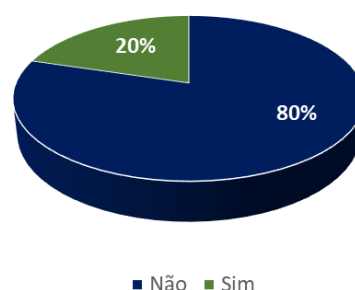
- Artigos e outras fontes de literatura técnico-científica (n=9)
- Conselhos de classe (n=5)
- Trocas diretas de informações entre profissionais (n=5)

Os participantes também foram questionados se já teriam dispensado produtos de Cannabis ou medicamentos obtidos a partir de *C. sativa*, sendo que a maioria (n=51, 80%) respondeu negativamente a essa questão (Gráfico 21-b). Nota-se, a partir das respostas, que o conhecimento a respeito da RDC nº 327 de 2019 parece ser bem difundido entre os participantes desse grupo, embora as experiências práticas com a dispensação de medicamento ou produto de Cannabis ainda sejam relativamente raras.

a) Você tem conhecimento sobre a categoria de produtos de Cannabis, definida pela RDC nº 327/2019?



b) Você já dispensou produtos de Cannabis ou medicamentos obtidos a partir de Cannabis sativa?



Gráficos 21-a e 21-b: Perfis dos profissionais farmacêuticos participantes quanto ao conhecimento prévio sobre a categoria de produtos de Cannabis e à dispensação destes ou de medicamentos obtidos a partir de *C. sativa*. Fonte: Elaborados pelos autores a partir dos dados da consulta utilizando MS Excel.

Em seguida, o questionário fornecia espaço (questão aberta) para que os participantes tivessem a oportunidade de relatar eventuais dificuldades ou desafios encontrados e para que respondessem se tiveram acesso a informações que os apoiassem nesse processo. Em relação a esses aspectos, alguns participantes relataram não ter tido acesso a informações suficientes que possibilitassem a orientação correta dos pacientes e esclarecimento de suas dúvidas. Em alguns casos, foram apontadas dificuldades relacionadas à falta de diálogo adequado com os prescritores, além de algumas dificuldades relacionadas ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foi enfatizada, ainda, a importância de treinamentos e capacitações dos profissionais envolvidos tanto na prescrição quanto na dispensação dos produtos.

No que concerne aos relatos recebidos de eventos adversos ou queixas técnicas sobre os produtos, 57 participantes desse perfil (89%) responderam que não receberam tais relatos e 7 (11%) afirmaram ter recebido (Gráfico 22). Assim como para o perfil dos prescritores, nesse caso também foi disponibilizado um campo aberto de resposta para que os participantes indicassem quais tipos de relatos foram recebidos e os procedimentos adotados. Em relação às queixas técnicas mencionadas nas respostas, alguns participantes informaram ter recebido relatos de pacientes sobre alterações das características dos produtos, possivelmente relacionadas ao armazenamento incorreto destes. Já em relação a eventos adversos, os relatos mais frequentes foram de sonolência, náuseas, agitação e ansiedade.

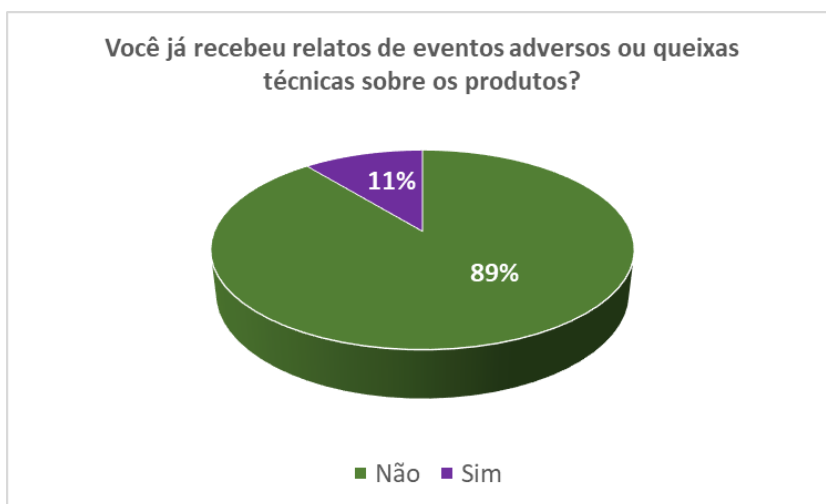


Gráfico 22: Recebimento de relatos de eventos adversos ou queixas técnicas pelos profissionais farmacêuticos participantes da consulta. Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da consulta utilizando MS Excel.

Já quando questionados sobre suas opiniões em relação aos controles relativos à prescrição e dispensação dos produtos de Cannabis definidos na RDC nº 327 de 2019 e Portaria SVS/MS nº 344 de 1998, 70% (n=45) dos participantes desse perfil afirmaram que os consideram adequados (Gráfico 23). Da mesma forma que para os prescritores, foi solicitado aos farmacêuticos que justificassem suas respostas, de forma a possibilitar melhor compreensão das motivações daqueles que entendem que os critérios previstos em norma devem ser adaptados e recolher subsídios para o processo de revisão. As informações foram consideradas durante o processo de AIR para fins de construção de alternativas relacionadas a esse tema.

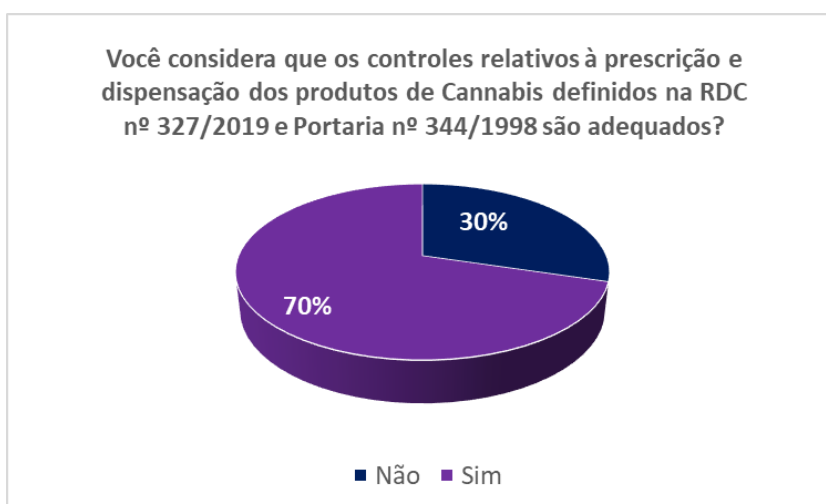


Gráfico 23: Opiniões manifestadas pelos profissionais farmacêuticos quanto aos controles referentes à prescrição e dispensação dos produtos de Cannabis previstos na RDC nº 327 de 2019. Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da consulta utilizando MS Excel.

Assim como os participantes dos outros grupos, os farmacêuticos foram questionados quanto às suas expectativas a respeito da regulação de produtos de Cannabis para uso medicinal no país, considerando a necessidade de promoção do uso racional. De forma similar aos prescritores, muitos participantes do grupo de farmacêuticos ressaltaram a importância de se construir um cenário em que os profissionais tenham formação técnica específica para aprimoramento de sua atuação. Também foi ressaltada a importância de proporcionar aos pacientes maior acesso a informações confiáveis, tanto no que diz respeito ao potencial terapêutico dos produtos quanto aos seus riscos, de forma a contribuir para o uso racional.

Alguns participantes ressaltaram o perfil de segurança favorável do canabidiol, que daria respaldo ao uso de produtos contendo esse canabinoide sem acarretar riscos inaceitáveis aos pacientes. Outra preocupação frequentemente manifestada nas respostas recebidas estava relacionada à necessidade de assegurar qualidade dos produtos disponibilizados aos pacientes. Em relação a esse aspecto, cabe ressaltar a importância da avaliação da relação benefício-risco quando da indicação de qualquer produto obtido a partir da *C. sativa*, bem como do embasamento da definição de indicações no conjunto das melhores evidências científicas disponíveis até então. Assim como para os participantes dos outros grupos, a viabilização do acesso aos produtos é um ponto de grande relevância a ser considerado. Outro ponto ressaltado, a exemplo do que ocorreu no grupo dos profissionais prescritores, foi a necessidade de condução de pesquisas que subsidiem a construção de uma base de evidências de eficácia de produtos obtidos a partir da espécie.

Outros participantes mencionaram, ainda, expectativas relacionadas à viabilização de atividades de manipulação de produtos com insumos obtidos a partir da espécie, bem como de revisão dos controles referentes à prescrição e dispensação, bem como das restrições quanto às vias de administração dos produtos de Cannabis previstas na RDC nº 327 de 2019. Tais aspectos são discutidos nas seções específicas do presente Relatório relativas ao levantamento das alternativas relacionadas a cada um desses temas (*vide* seção “Descrição das Possíveis Alternativas para Enfrentamento do Problema Regulatório”).

Por fim, um dos participantes manifestou ter a expectativa de que a espécie *C. sativa* seja contemplada em monografia da Farmacopeia Brasileira. Nesse sentido, cabe destacar que a elaboração de monografia farmacopeica referente à droga vegetal (inflorescências femininas de *C. sativa*) foi objeto de projeto de pesquisa apoiado pela Anvisa, recentemente concluído (SOUZA, 2022). A referida monografia passará pelas etapas pertinentes de avaliação pela Farmacopeia Brasileira e, caso aprovada, será encaminhada para consulta pública com vistas à construção da versão final a ser incluída no compêndio.

Pesquisadores

Do total de 989 formulários completos recebidos, 66 (7%) eram provenientes de participantes que se identificaram como pesquisadores. Os participantes desse perfil responderam a questões abertas que possibilitavam o envio de informações sobre a sua experiência com pesquisas envolvendo o uso medicinal da *C. sativa* e as dificuldades encontradas durante o planejamento e desenvolvimento dessas atividades.

Entre as principais dificuldades mencionadas nas respostas, destacam-se a falta de regulamentação adequada de atividades de pesquisa envolvendo a espécie, incluindo as atividades de cultivo para fins de pesquisa, e o acesso a materiais (insumos e produtos) adequadamente caracterizados obtidos a partir desta para fins de pesquisa, principalmente quando há necessidade de importação. Em relação a esse último aspecto, muitos destacaram as dificuldades relacionadas à aquisição de padrões analíticos de canabinoides devido a fatores como custo e obtenção de autorizações específicas. Também foram mencionadas dificuldades relacionadas aos processos de obtenção de autorizações e às aprovações em comitês de ética em pesquisa (sistema CEP/CONEP) e outras instâncias de avaliação de projetos de pesquisa. Sobre esse aspecto, alguns dos participantes manifestaram suas impressões quanto à possível existência de alguma resistência de parte de avaliadores que, segundo os respondentes, estaria relacionada ao tema tratado. Além disso, foram apontadas dificuldades associadas à estruturação dos sistemas de qualidade para os centros de pesquisa clínica. Por fim, a insuficiência de fomento/aporte de recursos financeiros para a condução das pesquisas também foi apontada por alguns participantes como um fator dificultador.

Ainda em relação às dificuldades enfrentadas, os participantes foram questionados especificamente em relação ao acesso a insumos ativos obtidos a partir da espécie e padrões analíticos de canabinoides, necessários ao desenvolvimento das atividades de pesquisa. A maioria dos respondentes desse grupo (n=49, 74%) afirmou ter tido contato com esse tipo de dificuldade de alguma forma, enquanto 17 participantes (26%) responderam negativamente (Gráfico 24). Sobre esse ponto, foi dada a oportunidade aos participantes que responderam afirmativamente de detalharem as dificuldades encontradas para obtenção desse tipo de material (campo aberto). Nas respostas a esse item, muitos respondentes destacaram os altos custos envolvidos na aquisição desses materiais e a morosidade do processo, incluindo a obtenção das autorizações necessárias, como os principais fatores limitantes.

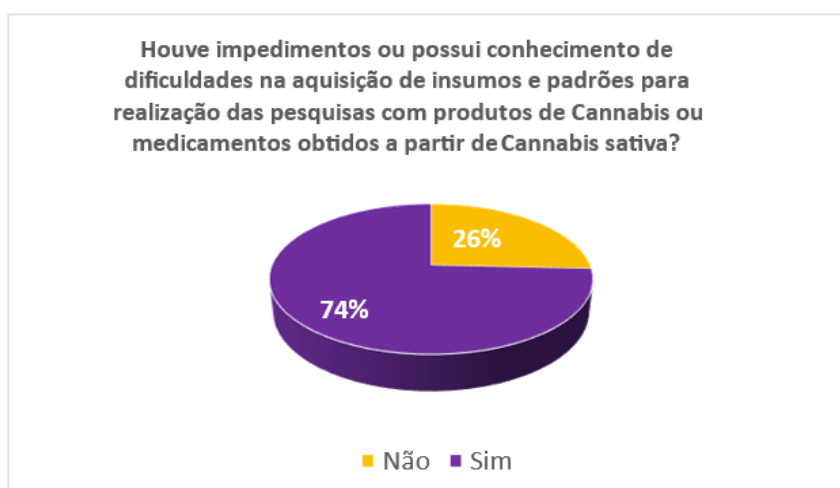
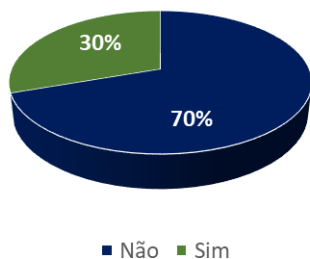


Gráfico 24: Percepções de pesquisadores quanto às dificuldades com processos de aquisição de insumos obtidos de *C. sativa* e padrões para fins de realização de pesquisas científicas no país. Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da consulta utilizando MS Excel.

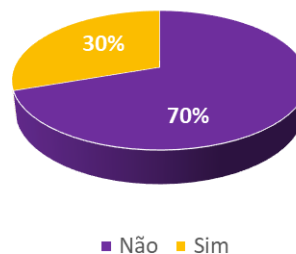
Os participantes desse perfil também responderam a questões sobre temas técnicos relacionados à RDC nº 327 de 2019. Acerca da opinião desses respondentes quanto ao limite atualmente definido na norma para a concentração de THC (0,2%) e às restrições aos produtos que contenham esse canabinoide em concentrações superiores a esse limite, 46 (70%) indicaram que não os consideram adequados e 20 (30%) responderam que são adequados (Gráfico 25-a). A exemplo do que foi feito para outros grupos, os participantes desse perfil que responderam negativamente a essa questão também tiveram acesso a um espaço para incluir propostas de revisão desses aspectos em relação aos critérios atualmente previstos. As respostas foram consideradas durante a etapa de construção de alternativas (*vide* seção VIII deste Relatório).

Quando questionados sobre as restrições relacionadas às vias de administração dos produtos de Cannabis dispostas na RDC nº 327 de 2019, limitadas atualmente às vias oral ou nasal, 46 pesquisadores (70%) entenderam que estas não são adequadas, enquanto 20 (30%) responderam que “sim” (Gráfico 25-b). Assim como no item anterior, os participantes que responderam negativamente também puderam indicar suas sugestões de revisão do texto normativo, em campo aberto. As sugestões foram avaliadas e consideradas durante as discussões das alternativas referentes aos temas respectivos (*vide* seção “Descrição das Possíveis Alternativas para Enfrentamento do Problema Regulatório” deste Relatório).

a) Em relação ao limite atualmente definido na RDC nº 327/2019 para a concentração de THC e às restrições aos produtos que contenham esse canabinoide em concentrações superiores a esse limite, você entende que são adequados?



b) Em relação às restrições relacionadas às vias de administração dos produtos de Cannabis atualmente dispostas na RDC nº 327/2019, você entende que são adequadas?



Gráficos 25-a e 25-b: Opiniões manifestadas pelos pesquisadores quanto aos limites de THC e às restrições relacionadas às vias de administração dos produtos de Cannabis previstos na RDC nº 327 de 2019. Fonte: Elaborados pelos autores a partir dos dados da consulta utilizando MS Excel.

Assim como os participantes dos outros perfis, os respondentes identificados como pesquisadores também foram questionados quanto às suas expectativas em relação à regulação dos produtos de Cannabis para fins medicinais no país. Os textos das respostas foram avaliados individualmente e consolidados de forma a sintetizar as ideias apresentadas. Os textos consolidados foram utilizados para gerar uma nuvem de palavras, com auxílio da ferramenta online disponível em <https://www.wordclouds.com>, com o intuito de enfatizar os termos que representam as ideias mais recorrentes nas respostas recebidas (Gráfico 26).

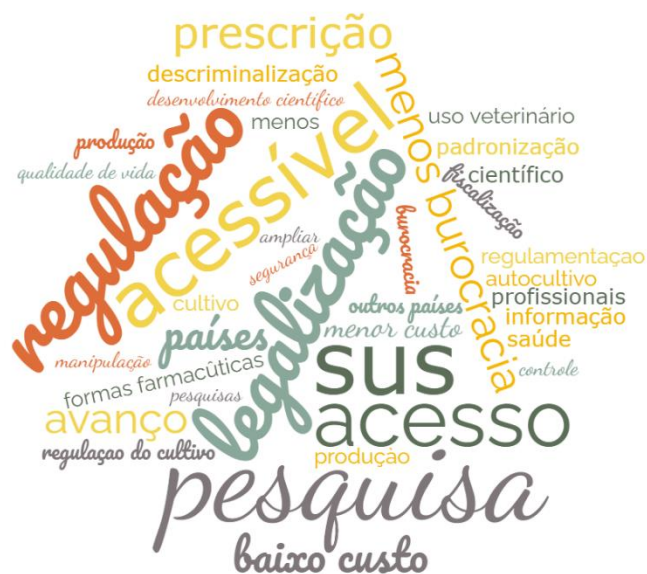


Gráfico 26: Nuvem de palavras gerada em www.wordclouds.com a partir dos textos das respostas dos pesquisadores sobre suas expectativas quanto à regulação de produtos de Cannabis para uso medicinal no país.

Nas respostas a essa questão, muitos dos participantes reforçaram a importância do estabelecimento de regulamentações específicas no país referentes às atividades de pesquisa e ao cultivo da espécie em território nacional para fins medicinais e científicos. Uma das maiores preocupações refletidas nas manifestações dos participantes desse grupo foi em relação ao acesso a materiais como insumos, produtos e padrões analíticos para condução das pesquisas. Nesse sentido, muitos respondentes externaram suas expectativas de que a evolução do marco regulatório nacional possa contribuir para a redução dos custos envolvidos na aquisição desses materiais, bem como para a diminuição dos entraves burocráticos existentes. Também foi manifestada a importância de que o poder público atue de forma a incentivar as atividades de pesquisa em território nacional, seja de forma direta, por meio de programas de fomento específicos, seja de forma indireta. Muitos participantes também manifestaram expectativas relacionadas ao tema de forma mais abrangente, em especial quanto à ampliação do acesso dos pacientes a produtos que atendam às suas necessidades e à ampliação das opções terapêuticas atualmente disponíveis.

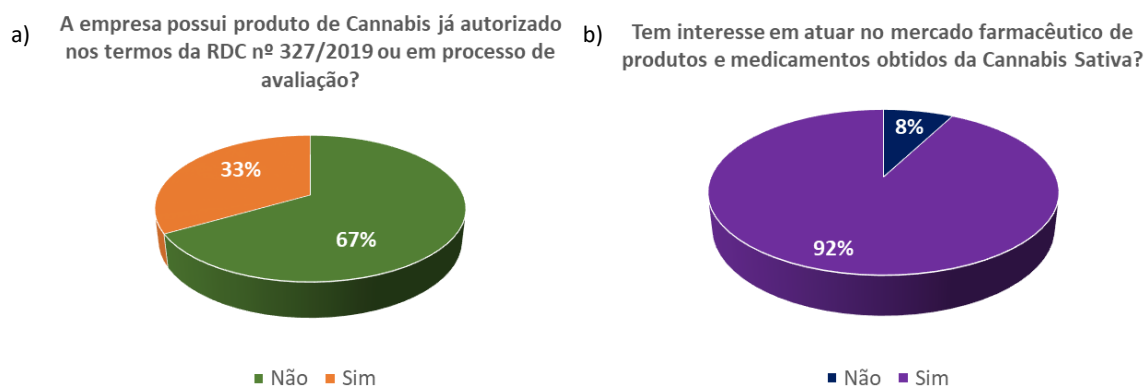
Setor Produtivo

Do total de 989 formulários completos recebidos, 39 (4%) foram respostas identificadas como provenientes do setor produtivo. Em relação às atividades das empresas representadas, 15 afirmaram ser importadoras, 12 fabricantes de produto farmacêutico, 11 distribuidoras, 5 fabricantes de IFA e 12 desempenham outros tipos de atividades (Gráfico 27). Vale ressaltar que esta pergunta permitia a marcação de mais de uma opção como resposta.



Gráfico 27: Distribuição das empresas representadas pelos participantes quanto às atividades desempenhadas. Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da consulta utilizando MS Excel.

Aos participantes identificados como setor produtivo, foi questionado se a empresa possui produto de Cannabis já autorizado nos termos da RDC nº 327 de 2019 ou em processo de avaliação. A maioria dos respondentes (n=26, 67%) afirmou não possuir produtos nessas condições, enquanto 13 (33%) responderam afirmativamente a essa questão (Gráfico 28-a). Aos participantes que responderam negativamente à questão anterior, foi questionado se teriam interesse em atuar no mercado farmacêutico de produtos e medicamentos obtidos da *Cannabis sativa*. 24 (92%) desses participantes responderam que sim, têm interesse e 2 (8%) afirmaram não ter interesse (Gráfico 28-b).

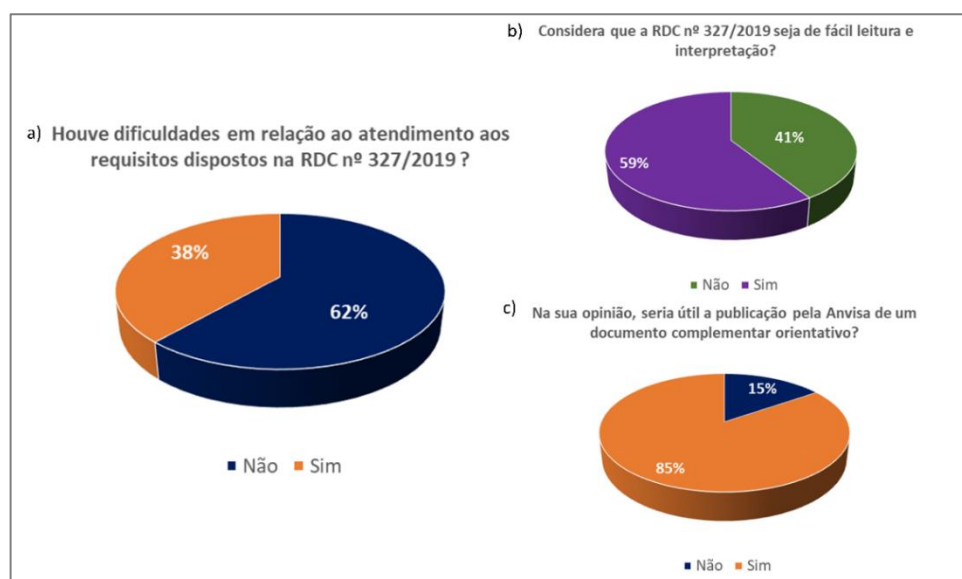


Gráficos 28-a e 28-b: Perfis dos participantes do setor produtivo quanto à existência de produtos de Cannabis sob sua responsabilidade e ao interesse em obter autorizações para esse tipo de produto. Fonte: Elaborados pelos autores a partir dos dados da consulta utilizando MS Excel.

Dos participantes desse perfil que afirmaram já possuir produto de Cannabis autorizado nos termos da RDC nº 327 de 2019 ou em processo de avaliação (13 respostas), quando perguntados sobre dificuldades em relação ao atendimento aos requisitos atualmente dispostos na norma (exs.: obtenção de certificações e autorizações; reunião e organização da documentação técnica; controle da qualidade e estabilidade; adequações do produto e de rotulagem; encaminhamento de dados analíticos à Anvisa), 8 (62%) afirmaram

que não tiveram dificuldades e 5 (38%) disseram que “sim” (Gráfico 29-a). Nesse caso, foi dada a oportunidade aos participantes que responderam afirmativamente de detalharem que tipos de dificuldades foram encontradas. Os participantes também foram questionados se consideram o texto da RDC nº 327 de 2019 de fácil leitura e interpretação, com o intuito de obter opiniões quanto à clareza dos requisitos dispostos em norma para os representantes do setor produtivo. 59% (n=23) do total de respondentes consideraram a norma de fácil leitura e interpretação, enquanto 16 (41%) responderam que “não” (Gráfico 29-b). Ainda sobre esse item, os participantes tiveram a oportunidade de indicar sugestões para aprimoramento do texto. Os respondentes também foram perguntados se considerariam útil a publicação pela Anvisa de um documento complementar orientativo (ex. Guia ou Informe) abordando os requisitos técnicos dispostos em norma. Das 39 respostas recebidas, 85% (n=33) foram afirmativas, enquanto 15% (n=6) responderam negativamente (Gráfico 29-c).

Foi dada a oportunidade aos participantes de justificar a resposta a essa questão. Os comentários recebidos foram considerados ao longo do processo de AIR, auxiliando no levantamento de alternativas, principalmente daquelas de caráter não normativo (*vide* seção “Descrição das Possíveis Alternativas para Enfrentamento do Problema Regulatório”). Os subsídios também foram considerados durante a revisão da redação do texto da RDC nº 327 de 2019, de forma a trazer maior clareza a alguns dos seus dispositivos.



Gráficos 29-a, 29-b e 29-c: Opiniões manifestadas pelos representantes do setor produtivo quanto às dificuldades de atendimento dos requisitos da RDC 327 de 2019 (a), à facilidade de leitura e interpretação da norma (b) e à utilidade de publicação de um documento complementar orientativo (c). Fonte: Elaborados pelos autores a partir dos dados da consulta utilizando MS Excel.

Os participantes também foram questionados sobre a sua relação e comunicação com os profissionais prescritores, em campo aberto. Considerando que os produtos de Cannabis autorizados nos termos da RDC nº 327 de 2019 não possuem indicações e modo de uso definidos em bula, considera-se importante compreender como tem sido a relação entre setor produtivo e prescritores, inclusive no que diz respeito às trocas de informações sobre esses aspectos, se houver.

Porém, os poucos participantes que responderam a essa questão informaram não ter havido esse tipo de comunicação. Essa informação não condiz com relatos recebidos dos prescritores, conforme citado anteriormente na presente seção deste Relatório, de que, muitas vezes, estes têm recebido informações sobre a categoria por meio de representantes das empresas responsáveis.

Considerando que a norma atualmente traz previsões quanto à perspectiva de regularização dos produtos de Cannabis como medicamentos, refletindo o seu caráter transitório, os participantes que informaram ser responsáveis por produtos já autorizados ou em processo de regularização foram questionados em relação às providências que têm sido tomadas com intuito de viabilizar essa adequação. Quando questionados se têm adotado estratégias para condução dos estudos não clínicos e clínicos com o produto de Cannabis com o objetivo de viabilizar a sua regularização como medicamento, a maioria desses participantes (n=9, 69%) informou já estar adotando estratégias nesse sentido. Os demais (n=4, 31%) informaram ainda não ter iniciado essas ações (Gráfico 30). Os participantes que responderam afirmativamente a essa questão também tiveram a oportunidade de detalhar as principais dificuldades enfrentadas durante esse processo, em campo aberto para resposta.

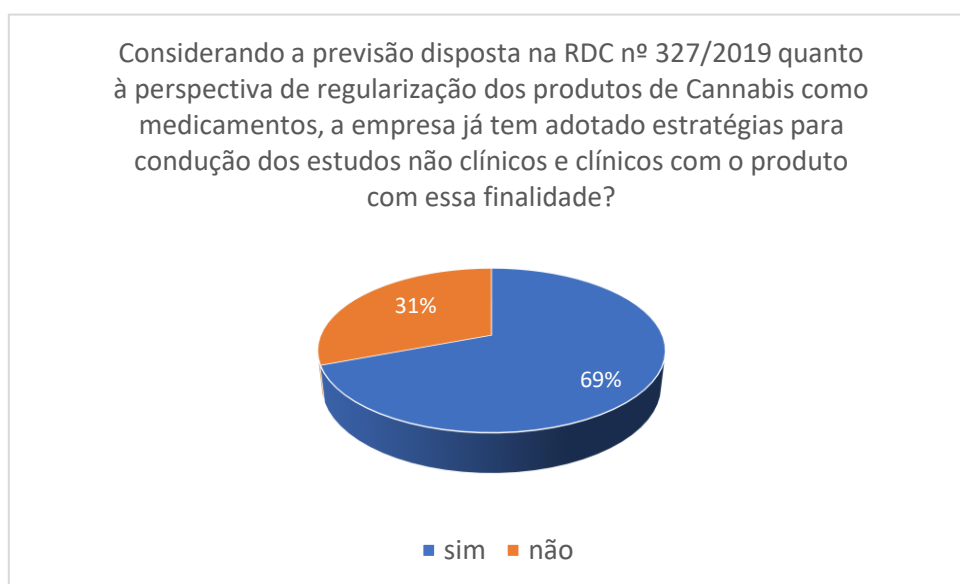


Gráfico 30: Posicionamentos informados pelos representantes do setor produtivo quanto à adoção de estratégias para condução de pesquisas científicas voltadas à regularização dos produtos de Cannabis como medicamentos. Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da consulta utilizando MS Excel.

Os participantes do setor produtivo foram também questionados se, em sua percepção e considerando o estado da arte das evidências científicas de segurança e eficácia relacionadas ao uso terapêutico de *Cannabis sativa* ou seus derivados para determinadas condições clínicas, haveria respaldo técnico suficiente para subsidiar a regularização de produtos atualmente enquadrados na categoria de produtos de Cannabis como medicamentos.

Outro aspecto mencionado em respostas recebidas foi a possibilidade de revisão de algumas restrições atualmente previstas na RDC nº 327 de 2019, principalmente no que diz respeito aos limites de THC nos produtos de Cannabis, às vias de administração e formas farmacêuticas, e aos controles relacionados à sua prescrição, incluindo o tipo de receituário médico requerido. Os subsídios obtidos a partir dessas manifestações foram considerados durante a fase de levantamento de alternativas do processo de AIR refletido no Relatório (*vide* seção “Descrição das Possíveis Alternativas para Enfrentamento do Problema Regulatório”).

Por fim, alguns participantes ressaltaram a importância de se aplicar aos produtos de Cannabis os mesmos requisitos de Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos, de forma a assegurar sua padronização e reprodutibilidade. Nesse sentido, alguns manifestaram sua preocupação em relação à exposição dos pacientes a produtos fabricados fora de um ambiente de BPF, a exemplo daqueles obtidos de forma artesanal, que poderiam gerar riscos, além de terem benefícios incertos, considerando a inviabilidade de avaliação clínica apropriada. Foi ressaltada, ainda, a importância de que a perspectiva de ampliação de acesso seja conciliada com exigências de ensaios clínicos e solicitação de relatórios periódicos a serem apresentados pelos responsáveis, de forma a demonstrar o *status* do processo de desenvolvimento clínico do produto. Tais considerações também estão alinhadas com propostas de alternativas levantadas em relação aos requisitos para concessão das Autorizações Sanitárias e à perspectiva de renovação destas com condicionantes (*vide* seção “Descrição das Possíveis Alternativas para Enfrentamento do Problema Regulatório”).

Laboratórios Analíticos

No total de 989 formulários completos recebidos, 6 (1%) foram respostas identificadas como provenientes de participantes representantes de laboratórios analíticos. Esses participantes foram questionados se prestam serviços analíticos relacionados ao controle da qualidade de produto de Cannabis já autorizados nos termos da RDC nº 327 de 2019. 4 respondentes (67%) afirmaram que não prestam tais serviços e 2 (33%) responderam positivamente (Gráfico 32).

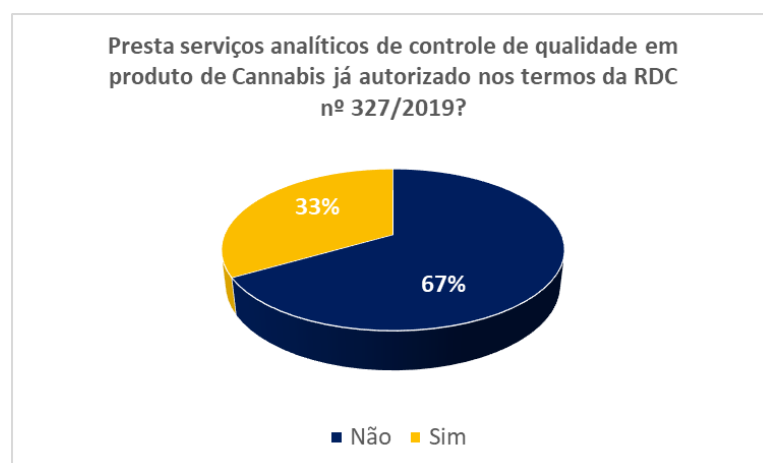
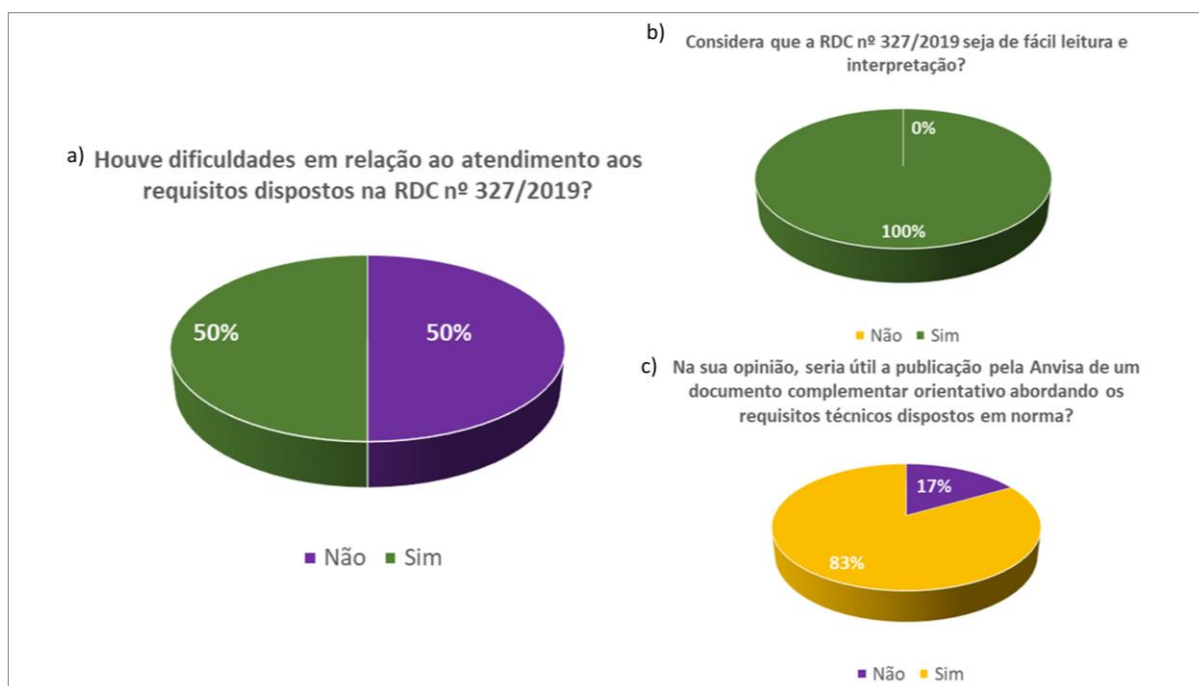


Gráfico 32: Distribuição dos laboratórios quanto à prestação de serviços de controle da qualidade de produtos de Cannabis. Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da consulta utilizando MS Excel.

Os participantes que responderam afirmativamente à questão anterior foram também perguntados em relação às dificuldades de atendimento aos requisitos dispostos na RDC nº 327 de 2019. Em relação a essa questão, 1 dos participantes (50%) afirmou ter encontrado esse tipo de dificuldade, ao passo que o outro (50%) disse que não houve dificuldades (Gráfico 33-a). Também foi dada a oportunidade aos participantes de comentar sobre as dificuldades encontradas (campo aberto).

A exemplo do que foi feito para o setor produtivo, os representantes dos laboratórios analíticos também foram questionados se consideram que a RDC nº 327/2019 seja de fácil leitura e interpretação. Todos os 6 (100%) respondentes desse perfil responderam afirmativamente (Gráfico 33-b). Os participantes também tiveram oportunidade de incluir sugestões de aprimoramento do texto normativo para maior clareza se assim considerassem necessário. Quando questionados se considerariam útil a publicação de documento complementar orientativo abordando os requisitos técnicos dispostos em norma, a maioria dos participantes desse perfil (n=5, 83%) respondeu afirmativamente, enquanto 1 participante (17%) respondeu negativamente (Gráfico 33-c).

O predomínio de respostas positivas a essa questão entre os participantes desse perfil indica um posicionamento semelhante, em linhas gerais, ao que foi observado para os participantes identificados como representantes do setor produtivo. Os comentários recebidos foram considerados ao longo do processo de AIR, auxiliando no levantamento de alternativas, principalmente daquelas de caráter não normativo (*vide* seção “Descrição das Possíveis Alternativas para Enfrentamento do Problema Regulatório”).



Gráficos 33-a, 33-b e 33-c: Opiniões manifestadas pelos representantes do setor produtivo quanto às dificuldades de atendimento dos requisitos da RDC 327 de 2019 (a), à facilidade de leitura e interpretação da norma (b) e à utilidade de publicação de um documento complementar orientativo (c). Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da consulta utilizando MS Excel.

Os participantes também foram questionados quanto ao acesso a metodologias analíticas validadas aplicáveis ao controle da qualidade de produtos de Cannabis, ao que a maioria (67%, n=4) respondeu positivamente (Gráfico 34). A questão também oferecia espaço (campo aberto) para os participantes fornecerem mais informações.

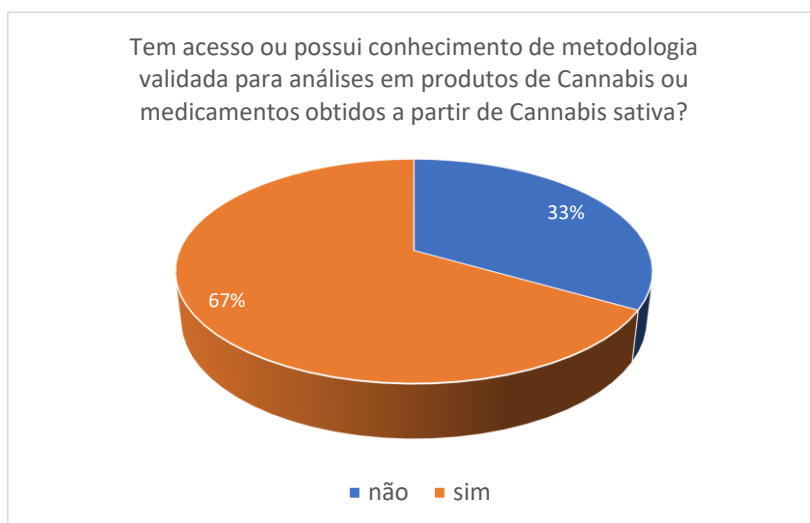


Gráfico 34: Manifestações dos representantes dos laboratórios analíticos em relação ao acesso a metodologias validadas. Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da consulta utilizando MS Excel.

Dos 6 respondentes desse perfil, 3 (50%) afirmaram que houve impedimentos ou possuem conhecimento de dificuldades na aquisição de insumos e padrões para realização de ensaios de controle de qualidade em produtos de Cannabis ou medicamentos obtidos a partir de *C. sativa*. Já os outros 3 (50%) participantes informaram não ter tido esse tipo de dificuldade (Gráfico 35).

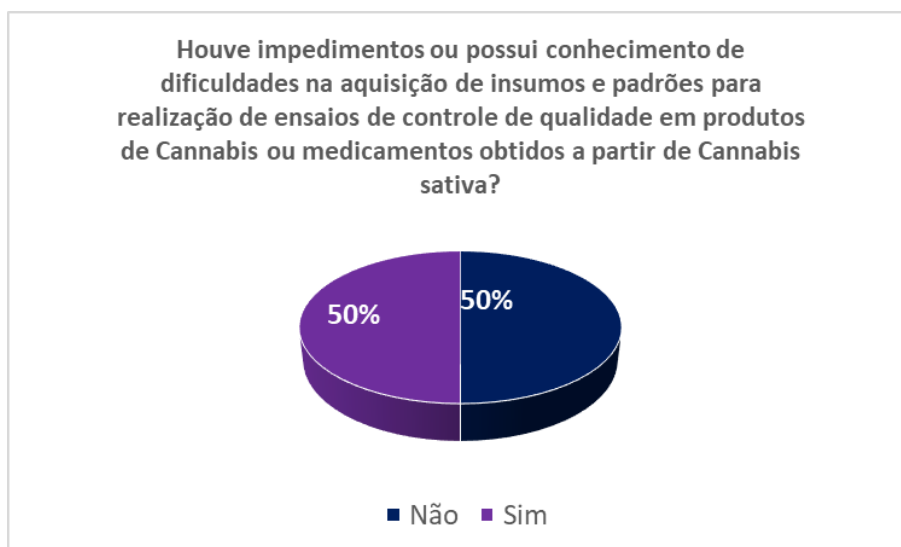


Gráfico 35: Percepções de representantes dos laboratórios analíticos quanto às dificuldades com processos de obtenção de padrões analíticos. Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da consulta utilizando MS Excel.

Aos participantes que responderam afirmativamente a essa questão, foi dada a oportunidade de indicar as principais dificuldades e obstáculos enfrentados (campo aberto). A dificuldade de aquisição de padrões analíticos também foi um dos fatores limitantes apontados por outros participantes como pesquisadores e representantes do setor produtivo. Essas informações são coerentes com a discussão previamente apresentada no presente Relatório na seção referente à caracterização do problema regulatório, sendo parte das causas do problema identificado. Os subsídios recebidos a partir das respostas dos participantes foram consideradas ao longo do processo de AIR, principalmente durante a fase de construção de alternativas (*vide* seção “Descrição das Possíveis Alternativas para Enfrentamento do Problema Regulatório” deste Relatório).

Assim como os participantes dos demais perfis, os representantes dos laboratórios analíticos foram questionados quanto às suas expectativas em relação à regulação dos produtos de Cannabis para fins medicinais no país (questão aberta). Os textos das respostas foram avaliados individualmente e consolidados de forma a sintetizar as ideias apresentadas. Os textos consolidados foram utilizados para gerar uma nuvem de palavras, com auxílio da ferramenta online disponível em <https://www.wordclouds.com>, com o intuito de enfatizar os termos que representam as ideias mais recorrentes nas respostas recebidas (Gráfico 36).



Gráfico 36: Nuvem de palavras gerada em www.wordclouds.com a partir dos textos das respostas dos representantes dos laboratórios analíticos relatando as suas expectativas quanto à regulação de produtos de Cannabis para uso medicinal no país.

As principais preocupações manifestadas pelos participantes desse perfil foram semelhantes em muitos aspectos àquelas expostas pelos representantes do setor produtivo. Novamente, a importância de tornar os produtos à base de Cannabis mais acessíveis à população foi destacada, sendo que alguns dos participantes manifestaram a expectativa de

que produtos obtidos a partir da espécie possam ser futuramente fornecidos no âmbito do SUS. Outra expectativa manifestada foi a de incentivo às pesquisas científicas, fornecendo condições para desenvolvimento de laboratórios especializados e incluindo a perspectiva de construção de parcerias entre membros do setor privado e universidades públicas.

Por fim, foi ressaltado, ainda, o grande potencial de contribuição do setor relacionado aos produtos de Cannabis para a economia do país. Os subsídios obtidos a partir dessas manifestações foram considerados durante a fase de levantamento de alternativas do processo de AIR refletido no presente Relatório (*vide* seção “Descrição das Possíveis Alternativas para Enfrentamento do Problema Regulatório”).

Outros Perfis

Do total de 989 formulários completos recebidos, 305 (31%) correspondem a respostas identificadas como provenientes de outros participantes, que não se enquadravam nos perfis listados anteriormente. Foi disponibilizado aos participantes desse grupo um espaço, em campo aberto, para incluírem informações adicionais sobre a sua relação com o tema.

A partir das respostas, foi possível constatar que a maioria dos participantes que se identificaram com esse grupo era de estudantes, principalmente de áreas da saúde; cidadãos interessados no tema de forma geral, incluindo aqueles que manifestam interesse em obter acesso a produtos obtidos a partir de *C. sativa* para fins medicinais, seja para uso próprio ou de outros aos seus cuidados; além de representantes de associações e profissionais de outras áreas que atualmente não são diretamente relacionadas à produção, prescrição ou dispensação desses produtos, como odontologia, medicina veterinária, direito, psicologia, enfermagem, fisioterapia e nutrição; além de professores com diferentes perfis (Gráfico 37).

Os participantes desse grupo foram questionados se os próprios ou alguém sob seus cuidados tem interesse em iniciar o tratamento com medicamentos ou produtos de Cannabis com acompanhamento médico. A maioria (n=225; 74%) afirmou que sim, possui interesse por esse tipo de tratamento, enquanto 80 participantes (26%) responderam que não (Gráfico 38). Aos participantes que responderam afirmativamente, foi dada a oportunidade de indicarem os motivos do seu interesse (questão aberta). As respostas foram diversas em termos de conteúdo, porém, nota-se que muitas das condições clínicas que os participantes desse grupo informaram como motivadoras do interesse pela busca de tratamento com produtos obtidos a partir de *C. sativa* assemelham-se às que foram mencionadas com mais frequência pelos participantes do grupo dos pacientes e seus responsáveis, com destaque para ansiedade, dores crônicas, fibromialgia, depressão e distúrbios do sono.

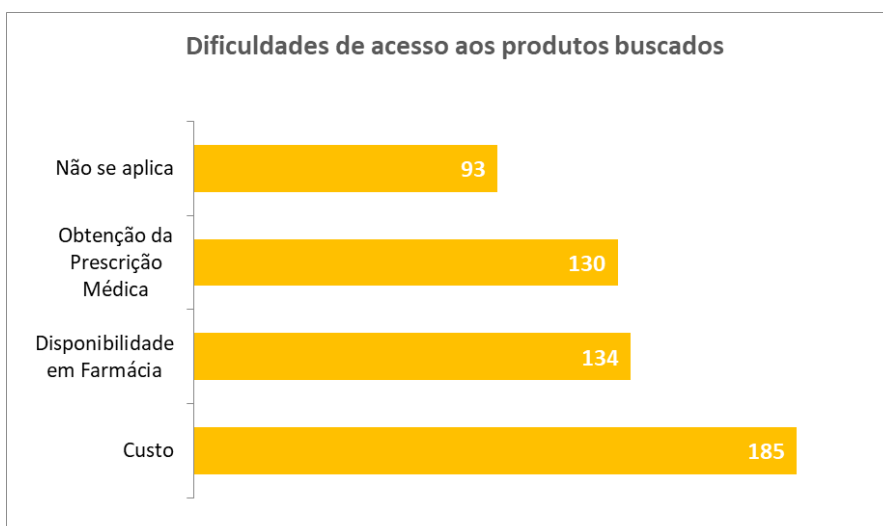


Gráfico 39: Quantitativo de participantes de outros perfis que relataram dificuldades de acesso aos produtos obtidos de *C. sativa* e tipos de dificuldades relatadas. Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da consulta utilizando MS Excel.

Nota-se que, assim como foi observado nas respostas de pacientes para questão semelhante, o fator custo destaca-se entre os demais como limitante ao acesso. Também foi dada aos respondentes a oportunidade de incluir informações adicionais sobre as dificuldades encontradas, em campo aberto. Essas informações foram consideradas ao longo do processo de AIR, principalmente na etapa de definição de alternativas de atuação regulatória, visando identificar aquelas que possam contribuir para minimizar esse tipo de dificuldade (*vide* seção “Descrição das Possíveis Alternativas para Enfrentamento do Problema Regulatório” deste Relatório).

Por fim, os participantes foram questionados quanto às suas expectativas em relação à regulação do acesso a produtos de Cannabis para fins medicinais no país (campo aberto). Os textos das respostas foram tratados da mesma forma que os correspondentes nos demais grupos, ou seja, avaliados individualmente e consolidados de forma a sintetizar as ideias apresentadas, gerando uma nuvem de palavras com auxílio da ferramenta online disponível em <https://www.wordclouds.com>, com o intuito de enfatizar os termos que representam as ideias mais recorrentes nas respostas recebidas (Gráfico 40).

Assim como no caso dos demais perfis, a garantia de acesso dos pacientes a produtos que atendam às suas necessidades foi uma das principais expectativas manifestadas nas respostas dos participantes desse grupo, com destaque para a importância de redução dos custos. Outros temas também foram recorrentes, como a importância de se incentivar as pesquisas científicas e de promover a capacitação dos profissionais que atuam na prescrição e dispensação desses produtos e no acompanhamento dos pacientes. Também foi ressaltada a importância de se adotar estratégias que favoreçam o acesso da população a informações confiáveis e de qualidade sobre o tema. Os subsídios recebidos foram considerados durante o presente processo de AIR (*vide* seção “Descrição das Possíveis Alternativas para Enfrentamento do Problema Regulatório” deste Relatório).

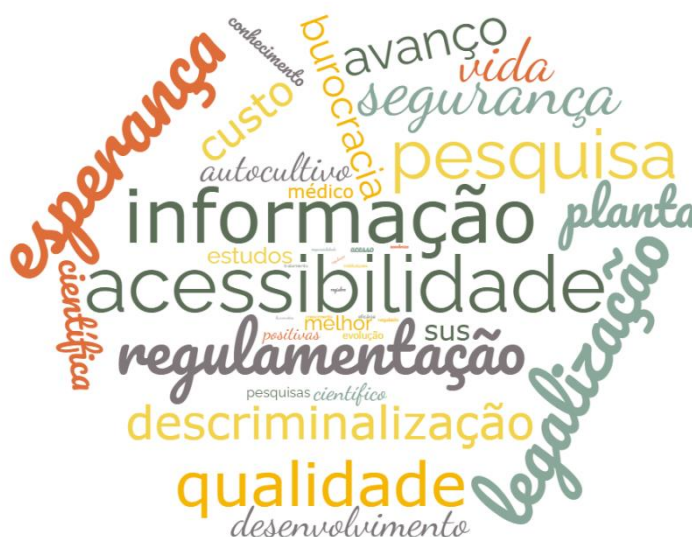
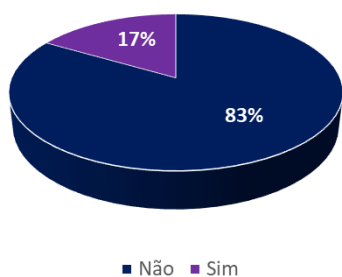


Gráfico 40: Nuvem de palavras gerada em www.wordclouds.com a partir dos textos das respostas dos participantes de outros perfis relatando as suas expectativas quanto à regulação de produtos de Cannabis para uso medicinal no país.

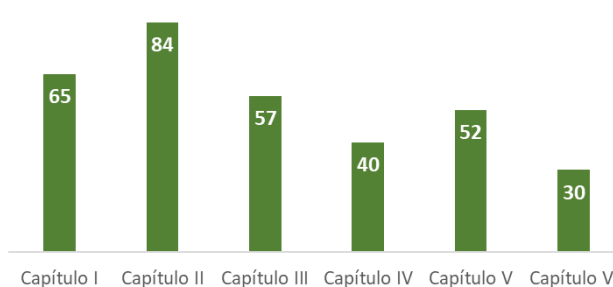
Contribuições de todos os perfis sobre a RDC nº 327 de 2019

O questionário elaborado continha uma seção específica, disponibilizada a todos os participantes, independentemente do perfil selecionado, com espaço para contribuições específicas sobre o texto da RDC nº 327 de 2019. No início da seção, os participantes eram questionados se teriam contribuições especificamente relacionadas à revisão da RDC nº 327 de 2019. Do total de 989 participantes que completaram o formulário, 825 (83%) informaram não ter sugestões ou contribuições relacionadas à perspectiva de revisão da norma, enquanto 164 (17%) forneceram sugestões sobre um ou mais capítulos da norma (Gráfico 41-a). Os participantes que informaram ter contribuições sobre a norma eram direcionados às questões seguintes, que forneciam espaço para inclusão de sugestões e comentários sobre os textos de cada um dos capítulos da RDC nº 327 de 2019. Com relação a essas questões, os quantitativos de sugestões recebidas referentes a cada capítulo são apresentados no Gráfico 41-b.

a) Você tem sugestões ou contribuições relacionadas à perspectiva de revisão da RDC nº 327/2019?



b) Sugestões ou contribuições sobre a RDC nº 327/2019



Gráficos 41-a e 41-b: Percentuais de participantes que apresentaram contribuições sobre o texto atual da RDC nº 327 de 2019 (a) e quantitativos de contribuições recebidas por capítulo (b). Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da consulta utilizando MS Excel.

As contribuições recebidas sobre o texto da RDC nº 327 de 2019 foram categorizadas quanto ao seu conteúdo previamente à sua análise, considerando o tema principal abordado, de forma a possibilitar melhor comparação das sugestões e avaliação de seu mérito técnico e viabilidade na etapa seguinte. Nessa etapa, as contribuições também foram triadas quanto ao enquadramento no escopo da norma e de sua proposta de revisão.

Dos 164 participantes que enviaram contribuições sobre a norma, 102 (62,2%) apresentaram apenas sugestões classificadas como fora do escopo por trazerem propostas incompatíveis com a abrangência da atuação da Anvisa ou com conteúdo não relacionado ao contexto regulatório abordado, que é limitado à regulação de produtos farmacêuticos análogos a medicamentos, visando ao controle dos riscos e à promoção do uso racional, não abrangendo outros tipos de produtos ou usos (Gráfico 42). Essas contribuições foram desconsideradas no processo de revisão da norma propriamente dito, porém, os registros das respostas recebidas foram mantidos considerando a possibilidade de servirem futuramente como subsídios para delineamento de ações e medidas não normativas voltadas à orientação da população no que diz respeito à temática dos produtos medicinais obtidos da *C. sativa*.

Os outros 62 participantes que submeteram respostas às questões apresentadas nesta seção apresentaram ao menos uma sugestão ou contribuição passível de enquadramento dentro do escopo da revisão da RDC nº 327 de 2019. Dos participantes que enviaram contribuições dentro do escopo do tema, 49 (79%) identificaram-se como pessoas físicas e 13 (21%) como pessoas jurídicas (Gráfico 42).

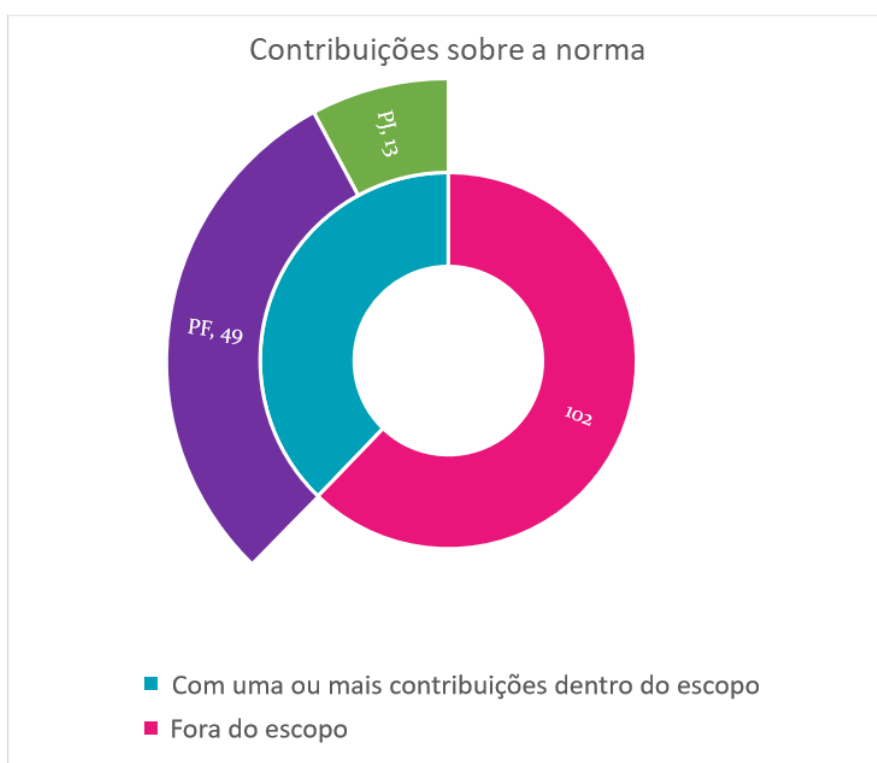


Gráfico 42: Distribuição das sugestões de revisão do texto da RDC nº 327 de 2019 conforme classificação quanto ao enquadramento no escopo da revisão e procedência. Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da consulta utilizando MS Excel.

Quanto aos temas abordados nas contribuições enviadas, foram identificados os seguintes assuntos, presentes em uma ou mais das respostas enviadas:

Manipulação de produtos de Cannabis e itens relacionados	Teor de THC e perfil de canabinoides	Prescrição/dispensação/acesso	Vias de administração/formas farmacêuticas
Prazo de validade da Autorização Sanitária	Importação do insumo e itens relacionados	Especificações de qualidade, estabilidade e itens relacionados	Racional técnico e outros itens relacionados
Alterações pós-AS	Publicidade, divulgação de materiais informativos e itens relacionados	Procedimentos administrativos e itens relacionados	Farmacovigilância e itens relacionados
Monitoramento analítico, terceirização de CQ e itens relacionados	Inspeção e fiscalização	Outros	Fora do escopo

O quantitativo de contribuições que puderam ser enquadradas em cada um dos assuntos supracitados é apresentado no Gráfico 43, a seguir.

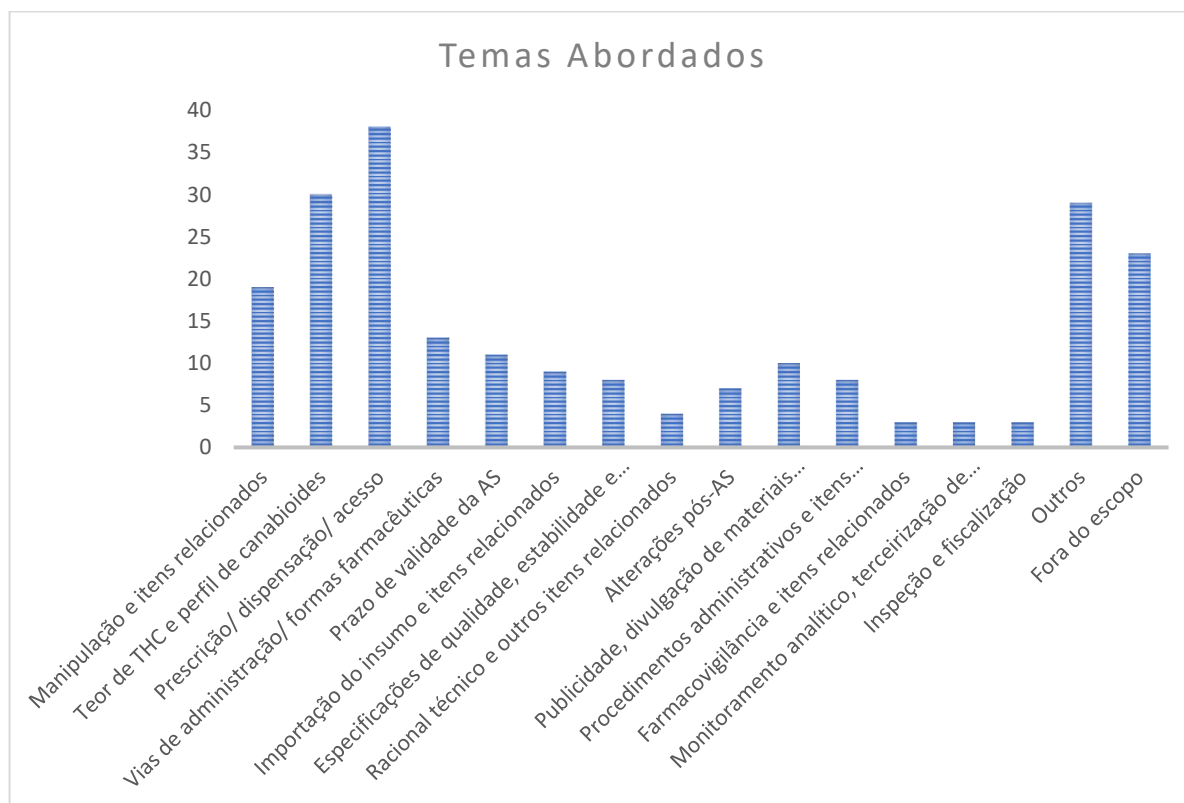


Gráfico 43: Quantitativo de contribuições recebidas quanto à revisão da RDC nº 327 de 2019, conforme tema central abordado. Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da consulta utilizando MS Excel.

As contribuições classificadas como dentro do escopo, e separadas conforme os temas supracitados, foram consideradas durante os processos de discussão das alternativas pertinentes a cada tema e da revisão do texto normativo (*vide* seção “Descrição das Possíveis Alternativas para Enfrentamento do Problema Regulatório” deste Relatório). Cabe ressaltar que, embora nem todos os temas tenham sido trabalhados seguindo uma metodologia que envolvesse a elaboração de alternativas e comparação destas de forma sistemática, a revisão do texto normativo buscou abranger o espectro dos aspectos abordados nas sugestões de forma mais ampla.

Contribuições de todos os perfis sobre medidas não normativas complementares à RDC nº 327 de 2019

Ao final do formulário, os participantes de todos os perfis foram questionados se teriam sugestões de outras medidas não normativas, que seriam complementares à RDC nº 327 de 2019 no sentido de proteger a população e promover o uso racional dos produtos farmacêuticos obtidos a partir de *C. sativa*. A questão foi colocada em formato aberto, para permitir maior liberdade de manifestação aos participantes e evitar direcionamentos. Os textos das respostas individuais foram avaliados e consolidados a fim de possibilitar a síntese das sugestões, e utilizados para gerar uma nuvem de palavras, com auxílio da ferramenta online disponível em <https://www.wordclouds.com>. A ferramenta foi aplicada com o intuito de enfatizar os termos que representam as ideias e sugestões mais recorrentes nas respostas recebidas. A nuvem de palavras gerada nesse processo é apresentada no Gráfico 44.

Entre os principais aspectos abordados nas sugestões recebidas, destaca-se a relevância da construção de estratégias voltadas à divulgação de informações confiáveis e claras para a população, que notadamente tem interesse em maior acesso ao conhecimento sobre o tema. Nesse sentido, muitos participantes apresentaram sugestões de abordagens envolvendo campanhas educativas, bem como a elaboração de documentos e materiais de caráter orientativo, como guias, cartilhas e manuais, além do oferecimento de eventos como cursos e palestras, com criação de espaços para a construção de um diálogo contínuo com os diferentes atores envolvidos. Alguns participantes também ressaltaram a importância de capacitação dos profissionais envolvidos no atendimento aos pacientes, principalmente dos prescritores, com algumas sugestões de inclusão do tema na grade curricular de cursos da área da saúde. Outra preocupação manifestada por alguns participantes era relacionada à importância de se fortalecer as atividades de fiscalização e aprimorar o controle sobre produtos importados por meio de autorizações individuais, que atualmente não possuem requisitos de qualidade e produção análogos aos de medicamentos. Também foi ressaltada a importância de atuação do poder público de forma a fomentar e favorecer a pesquisa científica com a espécie e seus constituintes em território nacional.

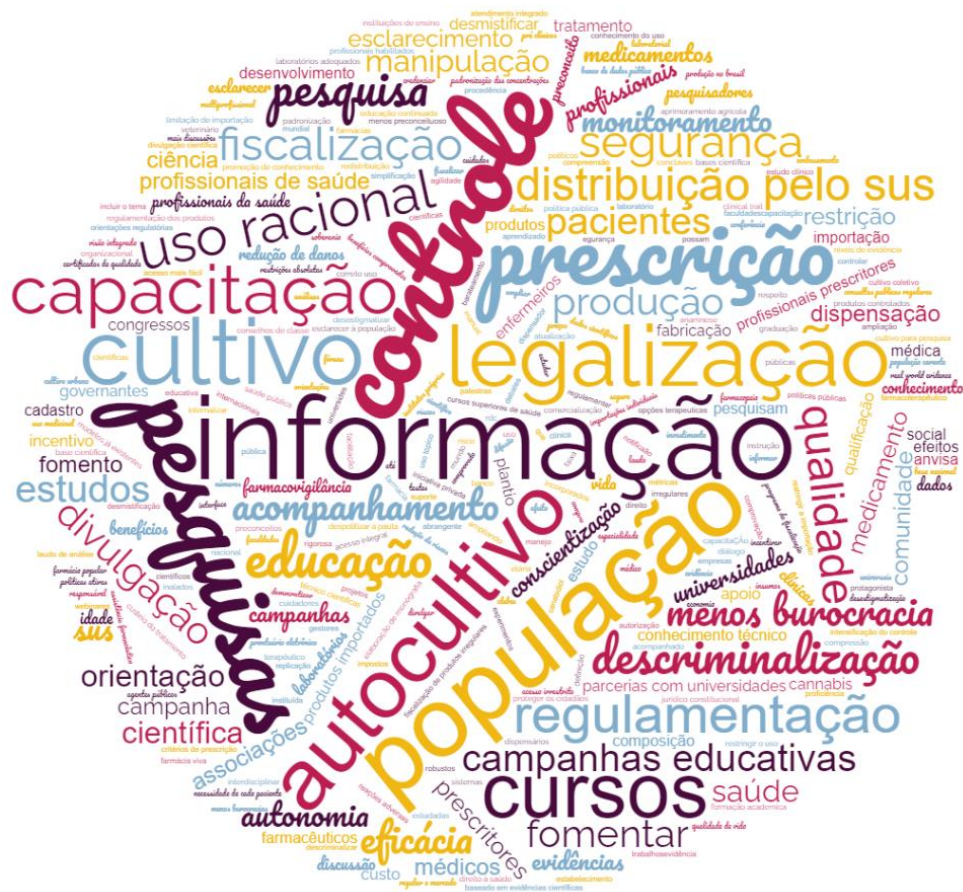


Gráfico 44: Nuvem de palavras gerada em www.wordclouds.com a partir das contribuições dos participantes de todos os grupos a respeito de possíveis alternativas não normativas complementares à RDC nº 327 de 2019

Os subsídios recebidos por meio das respostas a essa questão foram considerados durante o presente processo de AIR e apontam para a importância de construção de estratégias envolvendo alternativas regulatórias não normativas em caráter complementar às alternativas normativas, de forma a promover a divulgação científica sobre o tema, contribuir para a redução de estigmas existentes e esclarecer a população em geral quanto aos benefícios e riscos de produtos farmacêuticos obtidos de *C. sativa*, bem como comunicar à população informações pertinentes quanto à atuação da Anvisa, dando maior clareza aos objetivos das estratégias regulatórias adotadas e às suas limitações. As perspectivas discutidas ao longo do presente processo de AIR voltadas à elaboração de estratégias dessa natureza são refletidas na seção referente à descrição das alternativas regulatórias do presente Relatório.

VIII. Descrição das Possíveis Alternativas para Enfrentamento do Problema Regulatório

O processo de levantamento e posterior comparação das alternativas para enfrentamento do problema regulatório envolveu discussões conduzidas durante Oficinas mediadas pela COAIR, com a participação de representantes de diferentes áreas da Anvisa envolvidas com o tema (GMESP, GPCON, GGFIS, GELAS, GGPAF e GFARM). Essas Oficinas foram realizadas entre 17/08/2022 e 06/04/2023. As discussões pertinentes a cada tópico foram subsidiadas pelas contribuições recebidas por meio dos mecanismos de participação social utilizados ao longo do processo de AIR (*vide* seção “Participação Social” deste Relatório), bem como por informações referentes a outros modelos regulatórios implementados em diferentes países (*vide* seção “Mapeamento da Experiência Internacional” deste Relatório).

Alternativas não normativas

De acordo com o Guia de Análise de Impacto Regulatório da Anvisa – Guia nº 17/2021, as alternativas regulatórias não normativas são aquelas que não envolvem a edição de atos de “comando e controle”, sendo geralmente fundamentadas em estratégias como incentivos, recomendações e campanhas orientativas (ANVISA, 2021b). Entre os instrumentos regulatórios que se enquadram nessa categoria, destacam-se os Guias, de caráter recomendatório, os Manuais, e os documentos de Perguntas e Respostas, as Notas Técnicas e as ações de comunicação de forma geral, estes últimos voltados à orientação e informação (ANVISA, 2021b).

Em relação à categoria de produtos de Cannabis criada transitoriamente pela RDC nº 327 de 2019, algumas estratégias envolvendo a elaboração desse tipo de instrumento regulatório já foram iniciadas, incluindo a publicação do [Perguntas e Respostas sobre Autorização Sanitária de Produtos de Cannabis](#) em 2020, além de [webinars](#) relacionados ao tema, com divulgação de informações e abertura de espaços para esclarecimentos de dúvidas. No entanto, considerando as características do tema e a evolução contínua do conhecimento relacionado, bem como o cenário atual de revisão de instrumentos regulatórios existentes, é importante planejar atualizações e aprimoramentos das estratégias já adotadas, bem como a elaboração de novos instrumentos também voltados à atuação regulatória não normativa, em caráter complementar, de forma a reduzir a assimetria de informação e contribuir para a democratização do acesso ao conhecimento relacionado ao tema regulatório em discussão.

O conjunto de medidas regulatórias não normativas também abrange estratégias baseadas em autorregulação ou correção (ANVISA, 2021b). Entretanto, estratégias de adesão voluntária são consideradas viáveis apenas quando não há interesses públicos relevantes envolvidos, em especial, questões não relacionadas à segurança ou saúde, ou quando os riscos e os impactos envolvidos são baixos (ANVISA, 2021b).

Ademais, deve-se atentar para o risco de captura da regulação por interesses de entes regulados em detrimento da proteção da saúde da população. Assim, tais medidas não normativas não são adequadas para avaliação e gestão do risco de produtos de Cannabis, que são análogos aos medicamentos e têm seu processo de Autorização Sanitária classificado como atividade de alto risco (nível III) pela RDC nº 743, de 10 de agosto de 2022 (ANVISA, 2022b). Assim, o levantamento de alternativas não normativas durante o processo de AIR refletido no presente Relatório desconsiderou esse tipo de abordagem, voltando-se à proposição de estratégias embasadas em instrumentos regulatórios complementares às medidas normativas, como aqueles citados no início da presente seção.

Considerando a complexidade do tema regulatório em discussão, em torno do qual é comum haver grande assimetria de informação, é importante que sejam desenvolvidos mecanismos de comunicação clara com os agentes interessados, principalmente pacientes e prescritores, de forma a esclarecer sobre os pontos fortes e as limitações dos modelos regulatórios adotados (HPRA, 2017; SOUZA; HENRIQUES; LIMBERGER, 2022). Durante o processo de AIR refletido no presente Relatório, foi possível constatar a importância da construção de medidas voltadas à orientação e informação da população, de forma a esclarecer quanto aos benefícios e riscos dos produtos de Cannabis, assim como de outros produtos farmacêuticos obtidos a partir da espécie, possibilitando, inclusive, uma melhor compreensão das distinções entre diferentes categorias de produtos e medicamentos.

A partir da consulta realizada por meio do formulário E-Participa, foi possível também constatar que existe, de fato, um interesse notável de grande parte da população em ter acesso a informações confiáveis sobre o tema (*vide* seção “Participação Social” do presente Relatório). Nesse contexto, o desenvolvimento de ações de comunicação pela Agência pode ser de grande utilidade para divulgação de conhecimento em linguagem acessível, bem como para uma comunicação mais clara à população a respeito da atuação da Anvisa, a fim de alinhar expectativas e reduzir percepções distorcidas a respeito das estratégias regulatórias existentes. A importância de considerar esse último aspecto foi, inclusive, ressaltada por especialistas convidados durante reuniões para discussão de temas técnicos ao longo do presente processo de AIR (*vide* seção “Participação Social” do presente Relatório).

Ademais, conforme apontado durante a etapa de caracterização do problema regulatório, há demandas e expectativas não realistas em parte da população relacionadas aos produtos obtidos de *C. sativa*, embasadas principalmente na valorização exacerbada de seus supostos benefícios e subvalorização de riscos, de forma incoerente com as evidências científicas de segurança e eficácia existentes (*vide* seção “Caracterização do Problema Regulatório” do presente Relatório).

As características de muitas das contribuições recebidas via E-Participa refletem esse cenário e confirmam a existência dessas distorções (*vide* seção “Participação Social” deste Relatório). Tal constatação reforça ainda mais a importância de engajamento da Anvisa em ações de caráter informativo sobre o tema, incluindo a perspectiva de desenvolvimento de meios de divulgação científica em parceria com universidades e instituições de pesquisa.

Caso esse papel não seja assumido pela Agência, há o risco de agravamento desse aspecto do problema regulatório em questão, pois as informações disponibilizadas à população serão predominantemente aquelas divulgadas por agentes com interesses econômicos em incentivar o consumo desse tipo de produto em detrimento do uso racional, que muitas vezes são incorretas ou distorcidas em razão desses interesses (*vide* seção “Caracterização do Problema Regulatório” do presente Relatório). Importante ressaltar, porém, que para tornar tais medidas efetivas, é essencial estabelecer canais de comunicação com a população para obtenção de informações que possibilitem melhor entendimento de suas perspectivas, interpretações e dúvidas sobre o tema, gerando, assim, subsídios importantes para o direcionamento das campanhas informativas de forma a maximizar as chances de se alcançar os objetivos pretendidos.

Além dos aspectos supracitados, cabe destacar, ainda, que a adoção de estratégias voltadas à orientação de representantes do setor produtivo tem o potencial de contribuir para a melhoria da qualidade das informações recebidas por ocasião das solicitações de Autorizações Sanitárias de produtos de Cannabis e, conseqüentemente, para maior celeridade do processo de avaliação regulatória. Nesse sentido, a elaboração de versões atualizadas do “Perguntas e Respostas” e a realização de novos *webinars* temáticos, são alternativas viáveis.

Outra estratégia possível é a elaboração de um Guia com recomendações técnicas sobre as melhores práticas pertinentes ao cumprimento dos requisitos regulatórios aplicáveis à categoria de produtos de Cannabis. Tal alternativa complementa as medidas normativas propostas ao longo do presente processo de AIR com o intuito de promover a melhor compreensão do texto normativo (*vide* seção “Alternativa normativa: revisão da RDC nº 327 de 2019” do presente Relatório). Cabe mencionar que, durante a consulta realizada via E-Participa, a grande maioria dos participantes do setor produtivo (85%) indicou que considera útil a publicação de documentos de caráter orientativo ou recomendatório voltados ao setor, incluindo Guias específicos. A elaboração desse tipo de documento também figurou entre as principais sugestões recebidas por meio das respostas à última questão do referido formulário (*vide* seção “Participação Social” do presente Relatório). Para além da comunicação ao setor produtivo dos entendimentos técnicos da Agência sobre o tema, com perspectiva de contribuir para melhor qualidade das informações apresentadas pelas requerentes de AS, esse tipo de estratégia também tem o potencial de contribuir para a viabilização da futura regularização de produtos de Cannabis como medicamentos.

Diante do exposto, com o intuito de auxiliar no cumprimento dos requisitos normativos e conferir maior celeridade e transparência ao processo de avaliação regulatória dos produtos de Cannabis, foram levantadas as seguintes alternativas não normativas, a serem adotadas em caráter complementar às medidas normativas:

Guias

- Publicação de Guia com recomendações técnicas relativas ao atendimento dos requisitos regulatórios para regularização e autorização de produtos de Cannabis

Perguntas e Respostas

- Revisão, complementação e atualização periódica do documento com Perguntas e Respostas referente à Autorização Sanitária de produtos de Cannabis

Ações de comunicação

- Desenvolvimento de campanhas de informação e orientação sobre o tema
- Comunicação à população sobre a atuação da Anvisa, prestando esclarecimentos a respeito dos objetivos, pontos fortes e limitações das decisões regulatórias referentes ao tema

As alternativas não normativas não foram submetidas à comparação formal de custos e impactos por não trazerem ônus ao agente regulado. Importa ressaltar que as propostas supracitadas ainda serão discutidas e aprimoradas, e que esses materiais serão elaborados e publicados em momento posterior à publicação da norma revisada. Além disso, as campanhas informativas demandam um planejamento no médio e longo prazo, a fim de se estabelecer atividades continuadas.

Alternativa normativa: revisão da RDC nº 327 de 2019

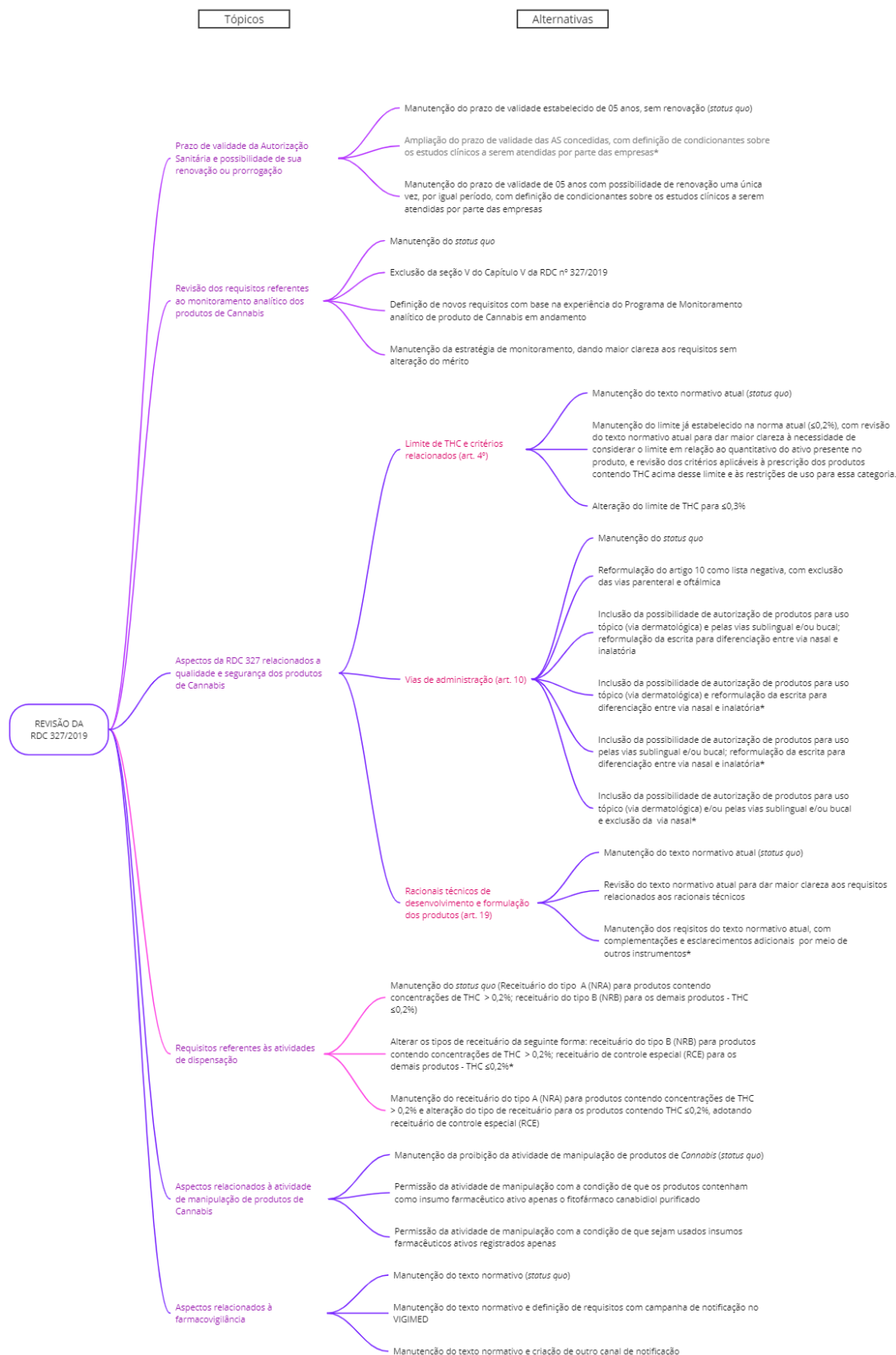
Para fins de levantamento e avaliação das alternativas regulatórias de caráter normativo, a revisão da RDC nº 327 de 2019 foi subdividida em diferentes tópicos abordando alguns aspectos considerados mais críticos do seu texto atual e, para cada um, foram identificadas alternativas de atuação, considerando os subsídios das etapas anteriores. A alternativa de não ação (*status quo*) foi utilizada como referência para comparação das demais alternativas para cada tópico. Os diferentes tópicos e as respectivas alternativas, conforme levantamento inicial, são resumidos no diagrama a seguir (Figura 10). No diagrama são apresentadas todas as alternativas identificadas nas Oficinas, inclusive aquelas posteriormente descartadas.

As alternativas identificadas foram então submetidas individualmente a uma avaliação crítica quanto à sua viabilidade, considerando fatores como:

- a) a plausibilidade da contribuição individual das alternativas para que os objetivos previamente definidos durante a AIR sejam alcançados;
- b) a coerência técnico-científica e a viabilidade de implementação e manutenção das medidas; e
- c) os riscos assumidos em cada cenário.

As alternativas consideradas inviáveis foram descartadas, não sendo objeto das análises comparativas da etapa seguinte. A triagem e a eliminação de alternativas durante a análise de viabilidade estão em alinhamento com o disposto no Guia da Anvisa sobre AIR, conforme trecho transcrito a seguir: “As alternativas consideradas inviáveis devem ser descartadas e não serão objeto de comparação dos impactos, próxima fase da AIR” (ANVISA, 2021b).

As discussões individuais das alternativas identificadas para cada tópico, incluindo as justificativas para exclusão daquelas consideradas inviáveis, são apresentadas a seguir.



miro

Figura 10: Diagrama de alternativas inicialmente identificadas referentes à revisão da RDC nº 327/2019, com hierarquização conforme o tópico relacionado. O digrama foi gerado utilizando a plataforma Miro®.

*Alternativas descartadas posteriormente.

- Prazo de validade da Autorização Sanitária e possibilidade de sua renovação ou prorrogação

Atualmente, a RDC nº 327 de 2019 prevê, em seu artigo 8º, que “a Autorização Sanitária dos produtos de Cannabis terá prazo improrrogável de 5 (cinco) anos, contados após a data da publicação da autorização no Diário Oficial da União – DOU”. O disposto no referido artigo reflete o caráter transitório das Autorizações Sanitárias concedidas aos produtos de Cannabis, considerando o processo simplificado de avaliação regulatória aplicável a essa categoria.

O prazo de validade da AS foi inicialmente definido com a perspectiva de que, durante esse período, as empresas responsáveis pelos produtos de Cannabis tivessem a oportunidade de reunir evidências de segurança e eficácia visando à futura regularização destes como medicamentos específicos ou fitoterápicos. O artigo 77 da RDC nº 327 de 2019 reflete tal perspectiva, ao estabelecer que “Os produtos de Cannabis que não se adequarem à categoria de medicamentos no prazo estipulado nesta Resolução terão a Autorização Sanitária cancelada”.

Ocorre, porém, que o referido prazo pode ser insuficiente para condução de estudos adequados para a caracterização do perfil de eficácia e segurança de um produto de Cannabis de forma conclusiva, principalmente nos casos em que há necessidade de desenvolvimento clínico completo, desde as fases iniciais. Ademais, cabe considerar que, alguns meses após a publicação da RDC nº 327 de 2019, a pandemia de COVID-19 foi oficialmente declarada pela OMS, e seus efeitos tiveram impactos negativos diretos sobre a viabilidade de condução de estudos clínicos durante os anos seguintes.

Diante do exposto, nota-se que a manutenção do prazo de validade de 05 anos para as Autorizações Sanitárias de produtos de Cannabis, sem a possibilidade de prorrogação, pode caracterizar um fator limitante para a condução de estudos necessários à regularização futura como medicamentos de muitos dos produtos já autorizados desde a publicação da norma. Nesse sentido, foi levantada a possibilidade de revisão do referido prazo ou de sua prorrogação. Cabe ressaltar, porém, que não foi considerada a possibilidade de alterar o caráter transitório das Autorizações Sanitárias dos produtos de Cannabis, visto que estas são concedidas na ausência de uma avaliação apropriada da relação benefício-risco dos produtos em questão apoiada em evidências de eficácia e segurança.

Dessa forma, foram identificadas as alternativas descritas a seguir.

- a) Manutenção do prazo de validade estabelecido de 05 anos, sem renovação (*status quo*)

A manutenção do *status quo*, com definição do prazo de 05 anos improrrogáveis para as Autorizações Sanitárias de produtos de Cannabis, foi incluída entre as alternativas para fins comparativos. Nesse cenário, há a perspectiva de que muitos dos produtos atualmente autorizados em caráter transitório não venham a ser regularizados como medicamentos futuramente.

Contribui para essa projeção, em especial, o fato de que o prazo de 05 anos pode ser insuficiente para a construção das evidências de segurança e eficácia necessárias ao registro de medicamentos, principalmente nos casos em que se faz necessário conduzir um processo completo de desenvolvimento clínico desde as fases iniciais. Da perspectiva do setor produtivo, esse cenário pode trazer inseguranças e desmotivar investimentos em pesquisa por parte das empresas responsáveis pelos produtos de Cannabis.

Algumas das dificuldades enfrentadas pelo setor no sentido de viabilizar a regularização de produtos de Cannabis como medicamentos no prazo de 05 anos são demonstradas por contribuições recebidas por meio do questionário eletrônico E-Participa (*vide* seção “Participação Social” do presente Relatório). Ao todo, foram identificadas 11 respostas apresentadas na seção do questionário destinada às sugestões de revisão do texto da RDC nº 327 de 2019 que abordavam esse tópico, todas com argumentação embasada na necessidade de estabelecimento de um prazo para as Autorizações Sanitárias que seja compatível com a conclusão das etapas necessárias à avaliação clínica do produto. Entre as dificuldades ressaltadas por esses participantes, destacam-se o impacto que a pandemia de COVID-19 teve sobre os estudos planejados ou iniciados desde a publicação da norma, bem como a inviabilidade de conclusão de grande parte dos processos de desenvolvimento clínico dentro do prazo de 05 anos.

Já da perspectiva dos pacientes e prescritores, é esperada a redução do quantitativo de opções de produtos de Cannabis industrializados disponíveis no mercado caso o prazo atual seja mantido, visto que produtos autorizados podem não ter sua regularização como medicamentos aprovada nesse prazo. Ressalta-se que as Autorizações Sanitárias desses produtos serão canceladas, conforme art. 77 da RDC nº 327 de 2019. A falta de opções de acesso a produtos regularizados pela Anvisa, por sua vez, pode ser um fator motivador da demanda por produtos que não tenham passado pela avaliação da Agência, para os quais não há garantias de atendimento a critérios de Boas Práticas de Fabricação e aos parâmetros mínimos de qualidade aplicáveis à categoria de produtos de Cannabis (SOUZA; HENRIQUES; LIMBERGER, 2022).

Diante do exposto, é possível concluir que, caso os critérios atualmente dispostos na RDC nº 327 de 2019 sejam mantidos no que diz respeito à validade das Autorizações Sanitárias dos produtos de Cannabis, prevalecerá um cenário em que a maioria dos produtos autorizados terá perspectivas reduzidas de obtenção de registro definitivo como medicamento. Nesse contexto, o investimento em pesquisas clínicas envolvendo esses produtos não é incentivado. Consequentemente, torna-se mais difícil a superação de lacunas atualmente existentes em termos de conhecimentos científicos quanto à eficácia de produtos contendo insumos obtidos a partir de *C. sativa* em diferentes condições. Ademais, há riscos de que muitas das opções de produtos de Cannabis regularizados nos termos da RDC nº 327 de 2019 ou suas atualizações não se sustentem no mercado nacional no médio prazo dada a perspectiva de vencimento da Autorização Sanitária.

- b) Ampliação do prazo de validade das AS concedidas, com definição de condicionantes sobre os estudos clínicos a serem atendidas por parte das empresas

Considerando a importância de viabilizar o acesso aos produtos de Cannabis para pacientes não responsivos a outras opções terapêuticas, bem como de incentivar a condução de pesquisas necessárias à construção de uma base de conhecimento científico que torne possível a regularização desses produtos como medicamentos e que apoie a prática clínica e o seu uso racional, avaliou-se a possibilidade de ampliação do prazo de validade das Autorizações Sanitárias concedidas, com a contrapartida de apresentação, pelas empresas, de documentação relativa ao planejamento do desenvolvimento clínico de seus produtos.

Essa possibilidade foi abordada em algumas contribuições recebidas por meio do E-Participa, conforme mencionado no item anterior. Entre essas sugestões, algumas indicavam que, para viabilizar a conclusão de estudos com esse tipo de produto, seria necessário um prazo mínimo de 07 anos. Outras sugeriam que o prazo de validade das Autorizações Sanitárias fosse ampliado para 10 anos. Cabe destacar que muitas dessas contribuições mencionavam que seria adequado condicionar essa ampliação do prazo ao envio à Anvisa de informações referentes ao desenvolvimento clínico do produto em questão, incluindo a apresentação de cronograma.

No entanto, durante a análise de viabilidade, constatou-se que a adoção dessa estratégia, com publicação de novo texto normativo definindo um prazo de validade maior para as Autorizações Sanitárias, resultaria em uma situação complexa do ponto de vista regulatório, com assimetrias de condições entre os produtos autorizados na vigência da RDC nº 327 de 2019 e aqueles autorizados conforme os novos critérios, após publicação da norma revisada. Nesse sentido, a ampliação dos prazos de validade das AS dos produtos de Cannabis já regularizados não poderia se dar de forma automática, já que dependeria do atendimento às condições definidas no texto normativo revisado, incluindo a apresentação de informações referentes ao planejamento e condução de estudos clínicos, as quais dependem de avaliação da Anvisa. Além disso, as informações referentes ao desenvolvimento clínico dos produtos de Cannabis que seriam passíveis de apresentação no momento da petição inicial de AS seriam limitadas, o que acarretaria a necessidade de estabelecimento de mecanismos regulatórios para acompanhamento da condução dos estudos propostos, trazendo maior carga administrativa ao regulador. Diante do exposto, essa alternativa foi considerada inviável e desconsiderada nas etapas seguintes do processo de AIR.

- c) Manutenção do prazo de validade de 05 anos com possibilidade de renovação, com definição de condicionantes sobre os estudos clínicos a serem atendidas por parte das empresas

A terceira alternativa considerada durante as discussões desse tema foi a inclusão de previsão no texto normativo para a renovação das Autorizações Sanitárias dos produtos de Cannabis, condicionada à apresentação de documentos e informações adicionais referentes ao desenvolvimento clínico dos produtos em questão.

Assim como no caso da alternativa discutida no item anterior, os principais objetivos da presente alternativa foram também a viabilização do acesso aos produtos de Cannabis e o incentivo à pesquisa clínica. A principal distinção entre essas alternativas seria a de que, no caso da renovação da Autorização Sanitária, seria possível estabelecer condicionantes mais completas em termos de evidências relacionadas ao estudo com o produto de interesse, uma vez que é esperado que o prazo de 05 anos da AS inicial seja suficiente para o delineamento de um plano de desenvolvimento clínico adequado, aprovação de protocolos e início dos primeiros ensaios. Além disso, a possibilidade de renovação da AS seria aplicável também aos produtos já autorizados na vigência da RDC nº 327 de 2019, permitindo um tratamento isonômico aos entes regulados.

A presente alternativa também está alinhada a contribuições recebidas por meio do E-Participa. Entre as respostas apresentadas sobre esse ponto, destacam-se algumas de participantes do setor produtivo que sugeriam a inclusão da possibilidade de renovação da Autorização Sanitária do produto de Cannabis, condicionada à apresentação de informações adicionais sobre o *status* da investigação clínica para suportar sua adequação como medicamento, como racional de desenvolvimento clínico e cronograma do processo.

Entre essas contribuições, destaca-se uma que trouxe um embasamento apoiado em levantamentos de tempos médios para condução das principais etapas envolvidas no processo de desenvolvimento clínico de medicamentos no Brasil (incluindo estudos de fase I II e III), concluindo que seria necessário um prazo mínimo de 07 anos para conclusão de estudos necessários para apoiar o registro de um produto de Cannabis como medicamento. Em outra contribuição com sugestão semelhante, foi ressaltado que, no caso dos produtos de Cannabis, deve-se considerar, ainda, que o processo de importação de produtos com finalidade de pesquisa tem duração aproximada de 01 ano, tempo este que tem impacto considerável no cronograma de pesquisa clínica.

Cabe ressaltar que, além dos subsídios recebidos via E-Participa, a possibilidade de permitir a renovação das Autorizações Sanitárias de produtos de Cannabis com a condicionante de apresentação por parte das empresas interessadas de informações referentes à condução de estudos clínicos foi também levantada durante reunião realizada com especialistas convidados em novembro de 2022 (*vide* seção “Participação Social” do presente Relatório). Na ocasião, ressaltou-se a importância de incentivar a condução de pesquisas clínicas no país envolvendo produtos obtidos a partir de *C. sativa* e de valorizar as iniciativas do setor produtivo nesse sentido, o que seria um dos principais objetivos da presente alternativa.

Diante do exposto, foi redigida a seguinte proposta de texto normativo para substituição do disposto atualmente na RDC nº 327 de 2019:

*“Art. 14. A Autorização Sanitária dos produtos de Cannabis terá prazo de 05 (cinco) anos, contados a partir da data de sua publicação no DOU.
(...)”*

*§2º A prorrogação do prazo estabelecido no caput, uma única vez e por igual período, poderá ser solicitada à Anvisa mediante protocolo de renovação da Autorização Sanitária, conforme os requisitos estabelecidos nesta Resolução.
(...)*

CAPÍTULO IV

DAS PETIÇÕES APÓS A CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO SANITÁRIA

Seção II

Da solicitação de renovação da Autorização Sanitária

Art. 40. A petição de renovação da Autorização Sanitária deve ser instruída com os seguintes documentos:

I- Formulário de petição dos produtos de Cannabis, disponível no portal da Anvisa, devidamente preenchido e assinado;

II- Comprovante de comercialização do produto, por forma farmacêutica e concentração, pelo menos durante o 1º (primeiro) ano de sua Autorização Sanitária;

III- justificativa da solicitação;

IV- Plano de Desenvolvimento Clínico do Medicamento contendo a descrição dos seguintes tópicos:

a) caracterização do fitofármaco ou do derivado vegetal;

b) categoria de medicamento (específico ou fitoterápico);

c) classe terapêutica;

d) indicações a serem estudadas;

d) via de administração;

e) discussão da plausibilidade biológica; e

f) objetivos gerais e a duração planejada para o desenvolvimento clínico.

V- cronograma para realização dos estudos clínicos, demonstrando a viabilidade de finalização dos estudos confirmatórios antes do prazo final da Autorização Sanitária após sua renovação;

VI- documentação comprobatória do início do Plano de Desenvolvimento Clínico do Medicamento, incluindo aprovação de protocolos por comitê de ética em pesquisa;

VII- comprovante de aprovação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico do Medicamento (DDCM) pela Anvisa ou de aprovação equivalente pelas autoridades competentes do(s) país(es) onde os estudos serão conduzidos; e

VIII- descrição de todas as alterações realizadas e aprovadas pela Anvisa no produto de Cannabis após a concessão da sua Autorização Sanitária, acompanhada de análise de risco quanto a possíveis impactos no DDCM causados em decorrência de tais alterações, considerando a fase do estudo em andamento, quando aplicável.

§1º A renovação da Autorização Sanitária deverá ser requerida no 1º (primeiro) semestre do último ano do quinquênio de validade.

§2º No caso de laboratórios oficiais e empresas que comercializem o produto de Cannabis exclusivamente sob demanda pública, poderá ser apresentada justificativa de não comercialização no período.

§3º A renovação da Autorização Sanitária dependerá de aprovação prévia da Anvisa.

§4º Caso se verifique que o estágio do desenvolvimento clínico do produto por ocasião do pedido de renovação não permitirá que este seja concluído no prazo de validade da Autorização Sanitária, a renovação não será deferida.

§5º A manutenção da Autorização Sanitária após sua renovação ficará condicionada à apresentação de relatórios anuais de acompanhamento do desenvolvimento clínico do medicamento pela requerente, por meio de petições eletrônicas de Aditamentos ao Processo de Autorização Sanitária, no mês de aniversário desta.”

Com a referida alternativa, espera-se que a condução de pesquisa clínica com produtos de Cannabis seja incentivada, favorecendo, assim, a construção de uma base de conhecimentos que viabilize a futura regularização desses produtos como medicamentos.

- **Revisão dos requisitos referentes ao monitoramento analítico dos produtos de Cannabis**

A RDC nº 327 de 2019 dispõe, em sua Seção V, sobre o monitoramento analítico dos produtos de Cannabis fabricados e importados para comercialização no mercado nacional. De acordo com a estratégia prevista em norma, a Anvisa deveria estabelecer e coordenar um programa especial de monitoramento desses produtos, bem como receber os dados analíticos de controle de qualidade dos lotes de produtos de Cannabis liberados para comercialização.

Diante da previsão normativa, a Agência elaborou um programa especial de monitoramento de produtos de Cannabis e de medicamentos registrados na Anvisa contendo tetraidrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD), com os seguintes objetivos:

- I - Monitorar sistematicamente os dados analíticos de controle de qualidade dos produtos de Cannabis encaminhados à Anvisa pelos laboratórios analíticos responsáveis;
- II - Realizar análises de orientação e/ou fiscais em amostras de produtos de Cannabis e medicamentos contendo THC/CBD disponibilizadas pelos seus detentores ou apreendidas pelas autoridades sanitárias;
- III - Encaminhar os laudos analíticos produzidos no âmbito do programa às autoridades competentes, conforme o caso, para subsidiar a tomada das medidas sanitárias pertinentes;
- IV - Dar publicidade aos resultados analíticos obtidos no programa, assim como às ações sanitárias adotadas pela Anvisa.

O programa especial de monitoramento de produtos de Cannabis e de medicamentos registrados na Anvisa contendo THC e CBD foi iniciado em 2020 e, até o final de março de 2023, foram recebidos 270 laudos analíticos referentes a lotes de produtos liberados para comercialização pelas empresas fabricantes e/ou importadoras detentoras da Autorização Sanitária, conforme previsto no art. 67 da RDC nº 327 de 2019. Destaca-se que todos os resultados dos laudos encaminhados foram satisfatórios. Mesmo existindo 25 produtos de Cannabis com Autorizações Sanitárias válidas à época desse levantamento, observa-se que os laudos encaminhados representam, na sua maioria, resultados referentes apenas a 3 empresas: Prati Donaduzzi, Greencare e Cosmed (Gráfico 45).

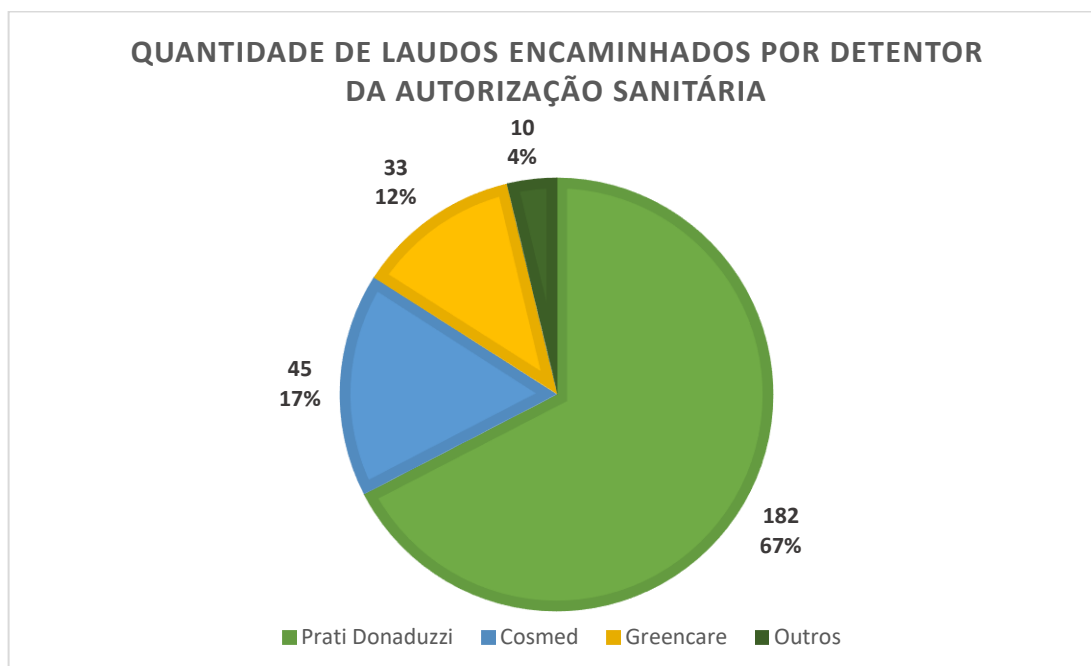


Gráfico 45: Quantidade de laudos analíticos encaminhados até março de 2023. Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da consulta utilizando MS Excel.

Além disso, foram realizadas, no âmbito do programa de monitoramento, 01 (uma) análise fiscal do medicamento Mevatyl® e 05 (cinco) análises de orientação em lotes de produtos de Cannabis, realizadas pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), relativas a diferentes concentrações de uma das empresas detentoras de AS e que estava em comercialização. Todas as análises realizadas apresentaram resultado satisfatório no que se refere ao teor de THC e CBD dos produtos.

Grande parte dos dados analíticos decorrentes do programa especial de monitoramento de produtos de Cannabis e de medicamentos registrados na Anvisa contendo THC e CBD podem ser acessados no [painel do programa de monitoramento](#).

Considerando os resultados do modelo de monitoramento analítico dos produtos de Cannabis fabricados e importados para comercialização no mercado nacional previsto na Seção V do Capítulo V da RDC nº 327 de 2019, foram levantadas as alternativas para o presente tópico, descritas a seguir.

a) *Manutenção do status quo*

A manutenção do *status quo*, ou seja, a preservação do texto normativo atual, se refere à perspectiva de continuidade da estratégia de monitoramento analítico nos mesmos moldes com o encaminhamento dos laudos analíticos de controle de qualidade dos produtos de Cannabis liberados para comercialização pelas empresas ou laboratórios analíticos e a realização de análises fiscais e de orientação por parte da Anvisa em um programa de permanente, conforme disposto na norma vigente.

Entretanto, passados três anos da execução do programa, considera-se que o prosseguimento do encaminhamento dos laudos de controle de qualidade desses produtos pela empresa tem gerado uma carga administrativa alta, tanto para as empresas como para a Anvisa, o que pode não ser justificável, uma vez que os laudos enviados sempre possuem resultados satisfatórios. Esse cenário pode tanto indicar que os produtos em geral possuem boa qualidade atestada por laboratórios analíticos, como pode ser resultado da ausência do encaminhamento dos laudos de possíveis lotes reprovados em uma interpretação equivocada dos ditames da norma. Independente dos possíveis motivos para a integralidade dos laudos submetidos pelas empresas apresentar resultados satisfatórios, a efetiva verificação da qualidade dos produtos necessita da realização de análises confirmatórias por parte de laboratórios da Rede Nacional de Laboratórios de Vigilância Sanitária (RNLVISA) na execução de um monitoramento analítico ativo.

Ademais, a partir do recebimento desses laudos de controle de qualidade, foram identificados casos pontuais de possíveis irregularidades, quais sejam: laudo emitido por laboratórios sem habilitação na REBLAS para esse escopo de análise; produto sendo comercializado sem o devido encaminhamento dos resultados analíticos e laudo sem a realização integral de todos os parâmetros de controle de qualidade previstos na autorização do produto. Contudo, todos esses pontos são passíveis de verificação mais assertiva por meio da inspeção e fiscalização, sendo dificilmente constatados por meio do recebimento isolado dos laudos.

Isto posto, entende-se que a manutenção da estratégia atual de monitoramento gera uma carga administrativa inoportuna para o regulado e para a Anvisa, indo de encontro ao princípio da eficiência na Administração Pública, além de que, optando-se pela continuidade do encaminhamento dos laudos, o texto normativo atual não favorece a compreensão por parte do setor produtivo das expectativas da Agência quanto à necessidade de que todos os laudos de controle de qualidade sejam encaminhados, inclusive dos lotes que possuem resultado insatisfatório e não sejam liberados para comercialização.

b) Definir novos requisitos na RDC com base na experiência do programa de monitoramento analítico de produtos de Cannabis em andamento

A presente alternativa foi levantada considerando a perspectiva de definir requisitos adicionais, como a previsão de determinar a retenção de amostras pelo detentor da AS para o caso de necessidade de realização de análise de controle, fiscal ou de orientação; bem como determinar o envio da amostra no prazo máximo de 05 (cinco) dias, contados a partir da data da solicitação da Anvisa, para o laboratório analítico a ser estabelecido pela autoridade sanitária.

c) Excluir a Seção V do Capítulo V da RDC nº 327 de 2019

Essa alternativa foi levantada tendo em vista que algumas disposições da Seção V do Capítulo V da RDC nº 327 de 2019 já estão previstas em outras normas, conforme exposto a seguir.

- A Lei nº 9.782 de 1999 (BRASIL, 1999) determina, dentre as competências da Anvisa, coordenar e executar o controle da qualidade de bens e produtos sujeitos à vigilância sanitária por meio de análises previstas na legislação ou de programas especiais de monitoramento da qualidade em saúde.
- A RDC nº 390 de 2020 (art. 31) (ANVISA, 2020b) estabelece que os resultados dos ensaios analíticos obtidos em programas especiais de monitoramento de mercado e em atividades de monitoramento e fiscalização de rotina devem ser tornados públicos pela autoridade sanitária responsável. A mesma norma prevê, em seu art. 6º, que os laboratórios analíticos devem transmitir à Anvisa, via *webservice*, os dados dos ensaios de controle de qualidade realizados nos produtos previstos em Instrução Normativa específica.

Com base nessa alternativa, e como consequência da exclusão da Seção V da RDC nº 327 de 2019, foi proposta a inclusão, na nova norma a ser publicada, do texto transcrito a seguir, como último artigo na seção que trata do monitoramento pós-comercialização de produtos de Cannabis:

“Art. 57. A empresa detentora da Autorização Sanitária deve apresentar, quando solicitados, amostras, padrões e insumos analíticos considerados necessários para a realização de análises laboratoriais previstas na legislação sanitária.

Parágrafo único. A logística do transporte das amostras, padrões e insumos solicitados no caput até o laboratório designado pela autoridade sanitária para realização da análise é de responsabilidade da empresa detentora da Autorização Sanitária.”

d) Manter a estratégia e dar maior clareza ao art. 67 da RDC nº 327 de 2019

Essa alternativa tem o intuito de dar maior clareza ao requisito disposto no art. 67 atualmente presente na norma, sem alteração do mérito, por exemplo, esclarecer sobre a exigência do envio dos resultados analíticos para todo lote fabricado/importado de produtos de Cannabis com Autorização Sanitária concedida, incluindo os resultados “não conforme”. Importante destacar que dos 270 laudos recebidos das empresas, todos foram conformes e os problemas identificados foram: 1 laudo emitido por laboratório habilitado na REBLAS sem escopo para produto de Cannabis, 1 produto sendo comercializado (verificado no SNGPC) sem o envio do laudo para a Anvisa; e 1 laudo incompleto. Essa alternativa mantém uma carga administrativa para Anvisa e para as empresas detentoras da AS para o envio dos dados analíticos dos produtos e respectivo tratamento e publicização no portal da Agência.

- Requisitos referentes às atividades de dispensação

A Portaria SVS/MS nº 344 de 1998 é a norma sanitária que dispõe sobre as medidas de controle para substâncias entorpecentes, precursoras, psicotrópicas e outras sob controle especial. São consideradas substâncias sujeitas a controle especial no Brasil aquelas incluídas nas listas do Anexo I dessa Portaria (BRASIL, 1998). A atualização das listas é realizada por meio da publicação de Resoluções de Diretoria Colegiada da Anvisa. A versão vigente dessa norma e o histórico de suas atualizações estão disponíveis em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/controlados/lista-substancias>. Portaria SVS/MS nº 344 de 1998 é composta por 16 listas (descritas a seguir), de acordo com suas características e potencial de risco que apresentam.

- A1 – LISTA DAS SUBSTÂNCIAS ENTORPECENTES
- A2 – LISTA DAS SUBSTÂNCIAS ENTORPECENTES DE USO PERMITIDO SOMENTE EM CONCENTRAÇÕES ESPECIAIS
- A3 – LISTA DAS SUBSTÂNCIAS PSICOTRÓPICAS
- B1 – LISTA DAS SUBSTÂNCIAS PSICOTRÓPICAS
- B2 – LISTA DAS SUBSTÂNCIAS PSICOTRÓPICAS ANOREXÍGENAS
- C1 – LISTA DAS OUTRAS SUBSTÂNCIAS SUJEITAS A CONTROLE ESPECIAL
- C2 – LISTA DE SUBSTÂNCIAS RETINÓICAS
- C3 – LISTA DE SUBSTÂNCIAS IMUNOSSUPRESSORAS
- C5 – LISTA DAS SUBSTÂNCIAS ANABOLIZANTES
- D1 – LISTA DE SUBSTÂNCIAS PRECURSORAS DE ENTORPECENTES E/OU PSICOTRÓPICOS (Sujeitas a Receita Médica sem Retenção)
- D2 – LISTA DE INSUMOS QUÍMICOS UTILIZADOS PARA FABRICAÇÃO E SÍNTESE DE ENTORPECENTES E/OU PSICOTRÓPICOS (Sujeitos a Controle do Ministério da Justiça)
- E – LISTA DE PLANTAS PROSCRITAS QUE PODEM ORIGINAR SUBSTÂNCIAS ENTORPECENTES E/OU PSICOTRÓPICAS
- F – LISTA DAS SUBSTÂNCIAS DE USO PROSCRITO NO BRASIL
 - F1 – Substâncias Entorpecentes
 - F2 – Substâncias Psicotrópicas
 - F3 – Substâncias Precursoras
 - F4 – Outras Substâncias

A necessidade de controles diferenciados se justifica pelos riscos apresentados pelas substâncias psicoativas, analgésicas, anestésicas, teratogênicas, anabolizantes, entre outras, que compõem a Portaria supracitada. Além disso, devido às suas propriedades, essas substâncias apresentam potencial de causar dependência e de serem utilizadas de forma abusiva ou indevida. Esse tipo de atuação decorre do compromisso ingênuo e regular da Agência em estabelecer medidas apropriadas que evitem o desvio ou uso inadequado de tais substâncias, promovendo a saúde da população.

Cabe ressaltar que as substâncias, além dos medicamentos e produtos que as contêm, listadas no Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344 de 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 de 2006, a qual estabelece normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas. Seguem os dispositivos desta Lei relacionados (BRASIL, 2006):

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 dado)

Em relação à espécie *Cannabis sativa*, no cenário internacional, tanto a planta como suas partes e substâncias são controladas por duas Convenções Internacionais da Organização das Nações Unidas (ONU), das quais o Brasil é signatário:

- Convenção de 1961 sobre Substâncias Entorpecentes, que mantém a planta *Cannabis*, suas resinas, extratos e tinturas nas listas I e IV e estabelece que o país signatário deve proibir produção, manufatura, exportação, importação, posse ou uso das substâncias listadas, com exceção do uso para fins médicos e científicos, sob controle e supervisão direta do país membro; e
- Convenção de 1971 sobre Substâncias Psicotrópicas, que lista o canabinoide THC e alguns isômeros em sua lista I e estabelece que o país signatário proíba todo tipo de uso dessas substâncias, exceto para fins científicos e propósitos médicos limitados, por meio de estabelecimentos médicos e pessoas autorizadas pelas autoridades governamentais.

As Convenções supracitadas foram internalizadas no país por meio dos Decretos:

- [Decreto Legislativo nº 5, de 1964](#) – Aprova a Convenção de 1961;
- [Decreto Legislativo nº 88, de 1972](#) – Aprova o texto do Protocolo de Emendas à Convenção de 1961;
- [Decreto nº 76.248, de 1975](#) – Promulga o Protocolo de Emendas à Convenção de 1961;
- [Decreto nº 79.388, de 1977](#) – Promulga a Convenção de 1971.

O cumprimento dessas Convenções é mandatário e fiscalizado pela Junta Internacional de Fiscalização de Entorpecentes – JIFE (*International Narcotics Control Board – INCB*), órgão da ONU que monitora as práticas adotadas pelos países signatários das Convenções com relação às políticas de controle e prevenção do uso indevido de substâncias psicotrópicas, entorpecentes e precursoras. Em virtude desse controle assumido internacionalmente pelo Brasil, como país signatário, e considerando o uso recreativo da *Cannabis*, a planta e seus derivados são classificados como de uso proscrito (proibido) nacionalmente, sendo listados atualmente nas listas E e F2 do Anexo I da Portaria SVS nº 344 de 1998.

A Portaria SVS/MS nº 344 de 1998 determina diversas proibições relativas às substâncias, plantas e aos medicamentos proscritos, conforme exposto a seguir.

Art. 4º Ficam proibidas a produção, fabricação, importação, exportação, comércio e uso de substâncias e medicamentos proscritos.

Art. 4º-A Fica permitida, a estabelecimentos devidamente autorizados pela Anvisa, a formação de estoque de padrões analíticos de substâncias sujeitas a controle especial, para fins de distribuição a estabelecimentos que realizem análises laboratoriais e atividades de ensino e pesquisa, desde que tal estoque seja compatível com a rotina da empresa.

Parágrafo único. Excetuam-se da proibição de que trata o caput deste artigo, as atividades exercidas por Órgãos e Instituições autorizados pela Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde com a estrita finalidade de desenvolver pesquisas e trabalhos médicos e científicos.

Adendo nº 1 da Lista E do Anexo I da Portaria SVS nº 344 de 1998:

ADENDO:

1. ficam proibidas a importação, a exportação, o comércio, a manipulação e o uso das plantas enumeradas acima.

Observa-se, assim, que o Adendo 1 da Lista E do Anexo I desse regramento proíbe o comércio, a importação, a exportação, a manipulação e o uso da planta *Cannabis sativa*, assim como de todas as substâncias obtidas a partir desta. Ressalta-se que apenas as seguintes situações são excetuadas desta proibição:

- As atividades exercidas por órgãos e instituições autorizados pela Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde com a estrita finalidade de desenvolver pesquisas e trabalhos médicos e científicos;
- Os medicamentos registrados na Anvisa que possuam em sua formulação derivados de *Cannabis sativa*, em concentração de no máximo 30 mg de THC por mL e 30 mg de CBD por mL;
- A importação de produto derivado de Cannabis, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde, atendidos os critérios e procedimentos estabelecidos pela Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 660, de 30 de março de 2022; e
- **Os produtos de Cannabis industrializados, regularizados nos termos da RDC nº 327, de 09 de dezembro de 2019, que dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para comercialização, prescrição, dispensação, monitoramento e fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências. (grifo dado)**

Excetuados da proscrição, os produtos derivados de Cannabis, regularizados nos termos da RDC nº 327 de 2019, passaram a estar sujeitos aos controles estabelecidos para as substâncias constantes das Listas A3 e B1, a depender da concentração de THC presente no produto:

Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344 de 1998

(...)

LISTA – E: LISTA DE PLANTAS PROSCRITAS QUE PODEM ORIGINAR SUBSTÂNCIAS ENTORPECENTES E/OU PSICOTRÓPICAS

(...)

10) excetuam-se dos controles referentes a esta lista os Produtos de Cannabis regularizados nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 327, de 09 de dezembro de 2019, os quais estão sujeitos aos controles estabelecidos pelos adendos 8 da Lista "A3" e 13 da Lista "B1", bem como os insumos farmacêuticos, nas formas de derivado vegetal, fitofármaco e a granel, à base de derivados de Cannabis sativa, a serem utilizados em sua fabricação, os quais estão sujeitos aos controles estabelecidos pelo adendo 7 da Lista "A3".

(...)

LISTA – A3: LISTA DAS SUBSTÂNCIAS PSICOTRÓPICAS

(Sujeita à Notificação de Receita "A")

8) estão sujeitos aos controles desta Lista os Produtos de Cannabis regularizados nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 327, de 09 de dezembro de 2019, que contenham tetrahydrocannabinol (THC) acima de 0,2%.

(...)

LISTA – B1: LISTA DAS SUBSTÂNCIAS PSICOTRÓPICAS

(Sujeitas à Notificação de Receita "B")

13) estão sujeitos aos controles desta Lista os Produtos de Cannabis regularizados nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 327, de 09 de dezembro de 2019, que contenham até 0,2% de tetrahydrocannabinol (THC).

Diante do exposto, foram levantadas as alternativas regulatórias descritas a seguir, relativas às atividades de prescrição e dispensação dos produtos de Cannabis.

- a) *Manutenção do status quo (Receituário do tipo A (NRA) para produtos contendo concentrações de THC > 0,2%; receituário do tipo B (NRB) para os demais produtos - THC ≤ 0,2%)*

A RDC nº 327 de 2019, em coerência ao disposto acima, ratificou que a prescrição e a dispensação dos produtos de Cannabis devem ser realizadas por meio de Notificação de Receita:

Art. 51. A prescrição do produto de Cannabis com THC até 0,2% deve ser acompanhada da Notificação de Receita "B", nos termos da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998 e suas atualizações.

Art. 52. A prescrição do produto de Cannabis com THC acima de 0,2% deve ser acompanhada da Notificação de Receita "A", nos termos da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998 e suas atualizações.

Atualmente, de acordo com a legislação vigente, resta claro que independente das concentrações de THC, da espécie, de questões genéticas da planta, efeitos psicotrópicos e potencial de causar ou não dependência, estão sujeitos aos controles a planta Cannabis e seus derivados. Entretanto, por se tratar do principal composto psicoativo da planta, há que se considerar diferentes graus de controle em função da concentração de THC nos produtos.

De acordo com a Convenção de 1961, os países devem estabelecer medidas que exijam que os produtos à base das substâncias constantes da Lista I sejam dispensados mediante prescrições médicas e recomenda que estas sejam feitas em formulários oficiais controlados pela autoridade governamental competente. Além disso, a utilização desses produtos deve ocorrer sob supervisão direta do país membro. Uma vez que os controles sanitários relacionados às Notificações de Receita A e B atendem os requerimentos internacionais relativos aos produtos derivados da Cannabis, conforme estabelece a Convenção de 1961, esses tipos de receituários foram considerados os mais adequados no momento da edição da RDC nº 327 de 2019, por garantir o atendimento de tais requisitos, além de contribuir para que o uso dos produtos de Cannabis seja destinado exclusivamente para fins medicinais.

b) Alteração dos tipos de receituário da seguinte forma: receituário do tipo B (NRB) para produtos contendo concentrações de THC > 0,2%; receituário de controle especial (RCE) para os demais produtos - THC ≤ 0,2%

A legislação sanitária estabelece os seguintes tipos de receituários controlados aplicáveis aos medicamentos ou produtos à base das substâncias constantes das Listas:

Tipo de Receituário definido pela Portaria 344/98	Aplicável à(s)	Cor do receituário
Notificação de Receita A (NRA)	Listas A1, A2 e A3	Amarelo
Notificação de Receita B (NRB)	Lista B1	Azul
Notificação de Receita B2 (NRB2)	Lista B2	Azul
Notificação de Receita Especial para Retinoides de Uso Sistêmico (NRR)	Lista C2	Branco
Notificação de Receita Especial para Talidomida (NRT)	Talidomida (Lista C3)	Branco
Notificação de Receita C3 (lenalidomida)	Lista C3	De acordo com o detentor do registro
Receita de Controle Especial (RCE)	Listas C1, C5 e adendos A1, A2 e B1	Não definido

- A Notificação de Receita A (NRA), de cor amarela, destina-se à prescrição de medicamentos à base de substâncias constantes das Listas A1, A2 e A3, sendo fornecida pela autoridade sanitária local a profissionais e instituições devidamente cadastrados. A NRA tem validade de 30 dias (a contar da data de sua emissão), em todo o território nacional.
- A Notificação de Receita B (NRB), de cor azul, destina-se à prescrição de medicamentos à base de substâncias constantes da Lista B1. A autoridade sanitária local controla e fornece numeração para confecção da NRB, que é realizada às expensas de profissional ou instituição devidamente cadastrados.

A NRB tem validade de 30 dias (a contar da data de sua emissão), em todo o território nacional.

- Receita de Controle Especial (RCE) destina-se à prescrição de medicamentos à base de substâncias constantes das Listas C1 e C5, além dos adendos das listas de maior controle, quando esses definirem que deve ser utilizado esse tipo de receituário. É emitida em duas vias, às expensas do profissional prescriptor ou da instituição, devendo a 1ª via ser retida pelo estabelecimento dispensador e a 2ª via devolvida ao paciente. É válida por 30 dias (a contar da data de sua emissão), em todo o território nacional.

Considerando as diferenças apresentadas em relação aos tipos de receituários, avaliou-se a possibilidade de que a prescrição e a dispensação de produtos de Cannabis que contenham até 0,2% de THC sejam realizadas por meio da RCE. Tal proposta é condizente com contribuições recebidas por meio do E-Participa (*vide* seção “Participação Social” do presente Relatório), a exemplo do trecho transcrito a seguir: “(...) *Portanto, sugerimos que os produtos de Cannabis que não possuam THC sejam prescritos em receituário de controle especial branco simples, pois qualquer canabinoide diferente do THC, não possuiu ação psicoativa (...)*”.

Essa alternativa tem como base a definição que constará na nova proposta de redação da norma sobre a especificação do teor de THC, a qual irá se referir ao insumo ativo e não à formulação do produto (*vide* seção específica deste Relatório referente à discussão das alternativas relacionadas aos limites de THC). Essa alteração irá configurar necessariamente que o teor de THC no produto acabado esteja em concentrações reduzidas. Frente a esse novo possível cenário, e, conseqüentemente, ao menor risco atribuído a este, e ainda com o objetivo de contribuir com a melhoria do acesso dos pacientes a esses produtos, sem comprometer o devido controle necessário e, em particular, o seu uso racional e com a devida supervisão médica, a alternativa regulatória em tela foi sugerida.

Os produtos continuariam sendo prescritos pelos profissionais previstos na Portaria SVS/MS nº 344 de 1998 e dispensados em farmácias com retenção da receita e com os devidos registros e controles exigidos por essa Portaria. Além disso, as prescrições dentro dessa modalidade (RCE) deixam de ter numeração obrigatória fornecida pela autoridade sanitária local, como é requerido para a NRB. A quantidade de produto suficiente que pode ser prescrita em RCE é a mesma daquela prevista para a NRB, referente a 60 dias de tratamento. Dentro dessa alternativa, os produtos seguiriam sendo classificados na Lista B1 com a adição de um adendo para a permissão da prescrição e da dispensação por meio de RCE.

Já em relação aos produtos derivados de Cannabis que contenham THC acima de 0,2%, a proposição da alternativa regulatória de alteração da NRA para a NRB também está alinhada a contribuições recebidas pelo E-Participa, conforme exemplos transcritos a seguir:

“É importante a flexibilização para produtos com teor acima de 0,2%. (...) as condições para se utilizar (o NRA) são muito restritas.” (sic)

“(...) Já os produtos que possuam THC, sugere-se que sejam prescritos em receituário de controle especial do tipo B (azul) (...). O receituário do tipo A (amarelo) vai ser uma grande barreira para tratamentos que utilizam o THC em concentração acima de 0,2%, cuja eficácia terapêutica é sugerida em diversos estudos científicos. Diante disto, o THC é considerado uma molécula mais segura do que muitas outras moléculas presentes em diversos medicamentos disponíveis nas farmácias e drogarias do Brasil para tratamentos de depressão, insônia, psicose e outros.” (sic)

“Não existem evidências científicas sobre a toxicidade, morte e overdose por canabinoides, inclusive por tetrahydrocannabinol (THC), sendo esta molécula mais segura do que diversos psicoativos disponíveis em farmácias e drogarias, prescritas diariamente para uma população cada vez mais crescente, segundo pesquisas recentes, como por exemplo, o Zolpidem.” (sic)

Nessa proposta, a prescrição via NRB para produtos contendo THC em concentrações acima do limite definido em norma somente pode ser realizada por profissional cadastrado junto à autoridade sanitária local, com numeração controlada, assim como a NRA. Contudo, a emissão das notificações não fica a cargo da autoridade sanitária e sim do prescritor. Outra diferença se refere à possibilidade de prescrição de quantidades maiores de produto suficientes para o tratamento, o qual passaria para 30 dias (NRA) e 60 dias (NRB).

No entanto, a partir de uma avaliação mais aprofundada de eventuais impactos para fins de análise de viabilidade, observou-se que a alteração do tipo de receituário para prescrição dos produtos contendo THC > 0,2% de receituário do tipo A (NRA) para receituário do tipo B (NRB) seria inviável, sobretudo em razão da diferença de tratamento que haveria em relação ao tipo de receituário estabelecido para a prescrição dos medicamentos que podem ser registrados na Anvisa atualmente, que são aqueles que possuem em sua formulação derivados de *Cannabis sativa*, em concentração de no máximo 30 mg de THC por mililitro e 30 mg de CBD por mililitro, conforme trecho transcrito a seguir:

Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344 de 1998

Lista A3

*“2) ficam sujeitos aos controles referentes a esta Lista os medicamentos registrados na Anvisa que possuam em sua formulação derivados de *Cannabis sativa*, em concentração de no máximo 30 mg de tetrahydrocannabinol (THC) por mililitro e 30 mg de canabidiol por mililitro.”*

Embora na proposta regulatória em estudo haja a determinação de que os insumos ativos sejam obtidos do quimiotipo CBD-dominante de *C. sativa*, implicando concentrações de CBD superiores às de THC, esta limitação, por si só, não evita que as concentrações de THC atinjam níveis de THC relativamente elevados.

Cabe mencionar que, para a classificação do tipo de receituário necessário à prescrição do medicamento registrado, a análise se apoiou em informações técnicas obtidas no processo do registro, como os dados de estudos clínicos e de farmacovigilância, os quais justificaram a necessidade de se estabelecer a NRA como receituário adequado para a minimização dos riscos relacionados a este medicamento.

Assim, com o objetivo de priorizar o apoio em dados e evidências científicas como base para as decisões das alternativas avaliadas, e ainda, de forma a manter o tratamento isonômico para ambas as condições, a alternativa referente à adoção de NRB para produtos contendo THC > 0,2% não poderia prosperar.

- c) *Manutenção do receituário do tipo A (NRA) para produtos contendo concentrações de THC > 0,2% e alteração do tipo de receituário para os produtos contendo THC ≤ 0,2%, adotando receituário de controle especial (RCE)*

No que se refere à alternativa de alteração do receituário para os produtos com THC ≤ 0,2%, passando a adotar de controle especial (RCE), considerando as discussões já apresentadas no item anterior, pode-se compreender que há viabilidade para que esta siga em avaliação, especialmente devido à permanência do controle de dispensação da Portaria SVS/MS nº 344 de 1998 e à viabilidade de minimização dos principais impactos negativos identificados. Ademais, cabe citar a possibilidade de realização em paralelo de ações de comunicação, educação e esclarecimento direcionadas aos profissionais prescritores, pacientes e população em geral acerca dos riscos associados ao uso desses produtos, além do fomento ao fortalecimento das ações de fiscalização e capacitação necessárias.

Além disso, conforme já mencionado, tal alternativa tem como base principal o esclarecimento quanto à definição que constará na nova proposta sobre a especificação do teor de THC que irá se referir, a partir da nova proposta normativa, ao insumo ativo e não à formulação do produto. Isto irá configurar necessariamente que o teor de THC no produto formulado esteja em concentrações suficientemente reduzidas para se presumir um risco toxicológico baixo.

Assim, considerando a presente alternativa, foi proposta a seguinte redação, em substituição ao texto normativo atual, no que se refere aos requisitos para dispensação e prescrição de produtos de Cannabis:

“Art. 43. A prescrição do produto de Cannabis com até 0,2% de THC em relação ao insumo ativo deve ser realizada em Receita de Controle Especial, em duas vias, nos termos da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998, e suas atualizações.

Art. 44. A prescrição do produto de Cannabis contendo acima de 0,2% de THC em relação ao insumo ativo deve ser acompanhada da Notificação de Receita "A", nos termos da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998, e suas atualizações.”

A elaboração da presente alternativa também considerou contribuições dos especialistas durante as reuniões realizadas (vide seção “Participação Social” do presente Relatório).

Diante do exposto, entendeu-se que a presente alternativa poderia seguir em avaliação, já que não foram identificados impactos negativos para os quais não haja medida que confira viabilidade à alternativa.

Aspectos da RDC nº 327 de 2019 relacionados à qualidade e segurança dos produtos de Cannabis

- Limite de tetraidrocanabinol (THC) e critérios relacionados

Atualmente, a RDC nº 327 de 2019 prevê, em seu artigo 4º, uma restrição quanto ao teor de THC, conforme transcrito a seguir:

“Art. 4º Os produtos de Cannabis contendo como ativos exclusivamente derivados vegetais ou fitofármacos da Cannabis sativa, devem possuir predominantemente, canabidiol (CBD) e não mais que 0,2% de tetraidrocanabinol (THC). (...)”

Conforme parágrafo único do mesmo artigo, há uma excepcionalidade a essa regra para os produtos que sejam destinados exclusivamente a cuidados paliativos, para pacientes em situações clínicas irreversíveis ou terminais:

“(...) Parágrafo único. Os produtos de Cannabis poderão conter teor de THC acima de 0,2%, desde que sejam destinados a cuidados paliativos exclusivamente para pacientes sem outras alternativas terapêuticas e em situações clínicas irreversíveis ou terminais.”

Observa-se que a redação do **caput** do referido artigo não é clara quanto à forma como o limite de THC deve ser calculado, se em relação à formulação final do produto ou em relação ao quantitativo do insumo ativo nele presente, dando margem a interpretações ambíguas. Nesse contexto, é comum o entendimento de que o teor de THC a que se refere o art. 4º supracitado pode ser entendido como o percentual dessa substância presente na formulação do produto acabado.

Conforme levantamento realizado pela GMESP até fevereiro de 2023, foi constatado que, entre 20 produtos de Cannabis com Autorização Sanitária válida à época nos termos da RDC nº 327 de 2019, 11 (55%) possuíam teor de THC que ultrapassava o limite de 0,2% em relação ao insumo ativo, indicando a aplicação do entendimento supracitado. Nesses produtos, as concentrações de THC no insumo ativo variavam de 1,5 a 4,6%. No restante dos produtos avaliados nesse levantamento (45%), a concentração de THC era inferior a 0,2% no insumo ativo, resultando em concentrações mais reduzidas na formulação final. As distinções entre as características de produtos autorizados sob os mesmos critérios regulatórios ilustram o potencial do texto normativo atual de gerar interpretações ambíguas.

A situação acima exposta pode ter impactos negativos sobre os pacientes, com risco de exposições ao THC acima de limites aceitáveis especialmente para populações mais vulneráveis aos potenciais efeitos toxicológicos desse canabinoide, como crianças e adolescentes (BHATTACHARYYA et al., 2012; HPRA, 2017; HAZEKAMP, 2018), conforme discutido previamente no presente Relatório (*vide* seção “Caracterização do problema regulatório”). Nesse contexto, cabe ressaltar que, atualmente, não há restrições de uso por faixas etárias ou para grupos populacionais específicos previstas para os produtos de Cannabis na RDC nº 327 de 2019, independentemente da classificação destes em relação ao teor de THC.

Para além dos aspectos supracitados, foram recebidas contribuições por meio do mecanismo de participação social E-Participa relacionadas a esse tópico, e muitas destas sugeriam revisões do texto normativo (*vide* seção “Participação Social” do presente Relatório). Além do limite de THC propriamente dito, os critérios dispostos em norma para indicação de produtos contendo esse canabinoide acima desse limite também foram objeto de sugestões de revisão. Adicionalmente, o tópico foi um dos temas selecionados para discussão durante as reuniões realizadas com especialistas convidados ao longo deste processo de AIR. Os subsídios recebidos embasaram a construção das alternativas discutidas a seguir. As propostas de revisão do texto normativo no que diz respeito a esse tema e as discussões relacionadas também foram apoiadas em levantamento de dados da literatura referentes a aspectos de segurança do THC.

a) *Manutenção do texto normativo (status quo)*

A manutenção da redação do art. 4º da RDC nº 327 de 2019 foi incluída entre as alternativas para fins comparativos. Na hipótese de manutenção do *status quo*, perpetua-se um cenário caracterizado por distinções consideráveis entre os produtos atualmente autorizados de acordo com os critérios previstos no **caput** do art. 4º no que diz respeito às concentrações de THC no insumo ativo, bem como em relação às proporções relativas entre THC e CBD. Como esses canabinoides têm perfis farmacológicos distintos e interações complexas entre si, incluindo modulações de efeitos do THC pelo CBD, os efeitos terapêuticos do produto de Cannabis são diretamente afetados pelas suas proporções relativas.

Ademais, cabe ressaltar que os produtos de Cannabis não possuem doses e posologias definidas no momento da avaliação regulatória e que, a depender das formas de uso indicadas pelos profissionais prescritores, os níveis de exposição dos pacientes ao THC podem ser variáveis em um cenário em que as concentrações deste sejam controladas considerando apenas o teor na formulação final, desconsiderando a relação com o quantitativo do insumo ativo. Em alguns casos, os níveis de exposição podem alcançar valores que ultrapassam aqueles associados a efeitos psicotrópicos em humanos adultos, i. e., a partir de 5 mg/dia (BEITZKE; PATE, 2021). Dessa forma, a suposição de que o limite previsto em norma para o teor de THC (0,2%) seria referente à formulação final do produto de Cannabis é problemática, pois desconsidera esses fatores.

Cabe ressaltar, ainda, que embora o limite de 0,2% de THC seja definido em algumas legislações de outros países para distinção entre materiais provenientes de *C. sativa* quanto à sua finalidade de uso (cânhamo industrial ou *Cannabis* com potencial psicoativo) (EMCDDA, 2018), tal limite aplica-se, na maioria das vezes, à droga vegetal ou, em alguns casos, a derivados como extratos da espécie. Portanto, a transposição desse limite diretamente para a formulação de produtos industrializados como os produtos de Cannabis não é adequada e não traz um subsídio sólido em termos de controle de riscos associados ao seu uso.

Além dos fatores supracitados, cabe ressaltar que o texto normativo atual não traz restrições de uso dos produtos de Cannabis conforme faixa etária ou outros critérios relacionados ao risco de exposição ao THC para grupos populacionais específicos, conforme apontado no texto introdutório da presente seção deste Relatório. Assim, nota-se que a manutenção do *status quo* quanto a esse aspecto não favorece o controle adequado dos riscos de exposição. Por outro lado, as restrições atualmente expostas para as indicações de produtos que contenham THC em concentrações superiores a 0,2% podem ser demasiadamente limitantes, considerando que alguns pacientes adultos em situações clínicas debilitantes, porém não caracterizadas como condições irreversíveis ou terminais, poderiam ter uma relação benefício-risco favorável com o uso desse tipo de produto, com perspectivas de melhora de qualidade de vida.

Diante do exposto, nota-se que a manutenção do *status quo* pode ter impactos indesejáveis para pacientes e prescritores, o que aponta para a importância de revisão dessa estratégia, com ênfase no controle do risco associado ao uso de produtos de Cannabis.

- b) *Manutenção do limite já estabelecido na norma atual (0,2%), com revisão do texto normativo atual para dar maior clareza à necessidade de considerar o limite em relação ao quantitativo do ativo presente no produto, e revisão dos critérios aplicáveis à prescrição dos produtos contendo THC acima desse limite e às restrições de uso para essa categoria*

Considerando a importância de evitar interpretações ambíguas do texto normativo quanto à referência utilizada para determinação da concentração de THC, bem como de estabelecer restrições de uso adequadas conforme os níveis desse canabinoide presentes no produto de Cannabis, com o devido embasamento no conhecimento disponível sobre o perfil de segurança do THC, foi proposta a seguinte redação alternativa para o texto normativo:

“Art. 4º Os produtos de Cannabis devem conter, como insumo farmacêutico ativo (IFA) ou insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV), exclusivamente o fitofármaco CBD ou o derivado vegetal obtido a partir de quimiotipo CBD-dominante de Cannabis sativa L.

Parágrafo único. Os produtos de Cannabis não podem conter substâncias que sejam potencialmente tóxicas nas concentrações utilizadas.

Art. 5º O canabinoide delta-9-tetraidrocanabinol (THC) deve ser controlado nos produtos de Cannabis, considerando o limite máximo de 0,2% em relação ao quantitativo do insumo ativo, seja este fitofármaco ou derivado vegetal.

§1º A restrição prevista no caput não se aplica a produtos destinados exclusivamente ao tratamento de pacientes portadores de doenças debilitantes graves, conforme definição dada pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 38, de 12 de agosto de 2013, e suas atualizações, ou que ameacem a vida.

§2º O uso dos produtos que se enquadram na excepcionalidade prevista no parágrafo anterior é contraindicado para pacientes menores de 18 anos, gestantes e lactantes, e deve ser avaliado pelo profissional prescritor quanto ao benefício-risco para idosos (maiores de 65 anos) e pacientes que tenham histórico de dependência de Cannabis sativa L. ou que façam uso não medicinal desta.”

Cabe ressaltar que a proposta de texto supracitada está alinhada a contribuições recebidas durante reuniões realizadas com especialistas convidados ao longo do presente processo de AIR (vide seção “Participação Social” do presente Relatório), quando o tópico foi incluído em pauta para discussão, de forma a possibilitar o recebimento de subsídios específicos a esse respeito. Na ocasião, foi ressaltado que, embora os produtos com teores de THC relativamente maiores possam ter uma relação benefício-risco favorável para pacientes em condições debilitantes (exs.: dor neuropática crônica e Parkinson), há riscos conhecidos associados ao uso desse canabinoide por crianças e adolescentes, principalmente de forma crônica, não havendo evidências suficientes para embasar a definição de limites seguros para além do que já é disposto em norma para esses grupos populacionais. Tais riscos estariam relacionados ao potencial do THC de interferir no processo de “poda neuronal”, considerando que o sistema nervoso central dos indivíduos jovens ainda se encontra em fase de adaptação, o que aumenta as chances de desenvolvimento de quadros psicóticos e outras consequências no longo prazo. Nesse sentido, foi reforçado que qualquer eventual aumento do limite de THC atualmente estabelecido (0,2%) dependeria de embasamento sólido em evidências que permitissem concluir por um risco aceitável, uma vez que, na ausência de evidências clínicas robustas, o benefício do uso desses produtos é incerto.

Os especialistas convidados também foram consultados quanto às restrições gerais de prescrição aplicadas aos produtos de Cannabis nos termos da RDC nº 327 de 2019, i. e., a limitação das indicações aos casos em que outras opções terapêuticas tenham sido esgotadas. Sobre esse ponto, foi ressaltado por alguns dos especialistas que, como a autorização de produtos de Cannabis não requer a apresentação de evidências clínicas de sua segurança e eficácia, seria adequado manter a restrição atualmente prevista, considerando que há uma hierarquia do ponto de vista clínico entre as alternativas terapêuticas, devendo os medicamentos regularmente registrados ter prioridade sobre produtos que são aprovados em caráter transitório e que não tenham seus perfis de segurança e eficácia bem caracterizados. Tal restrição seria aplicável a todos os produtos de Cannabis, independentemente da concentração de THC. Ainda nesse sentido, ressaltou-se que, como os produtos de Cannabis não têm indicações definidas, não há que se falar em uso *off label*, sendo que o racional que embasa a indicação desse tipo de produto é análogo ao do uso compassivo, motivo pelo qual é pertinente manter a restrição de indicação para pacientes não responsivos a outras opções terapêuticas. Foi mencionado, ainda, que o estabelecimento de restrições de uso para esse tipo de produto em norma da Anvisa é condizente com o papel da Agência de proteger a saúde da população, segundo o princípio da precaução.

Por fim, considerando também o contexto das discussões sobre os limites de THC, foi recomendado pelos especialistas na reunião o estabelecimento de restrição de uso para os produtos com concentrações de THC que ultrapassem esse limite a pacientes adultos (com mais de 18 anos). Alguns especialistas apontaram também a necessidade de padronização da forma como as empresas expressam a concentração dos canabinoides nos produtos, de forma a facilitar as interpretações dessas informações por parte dos prescritores. Ressaltou-se a importância de que as concentrações dos canabinoides minoritários como o THC, quando presentes, também sejam expressas em mg/mL.

O tema também foi objeto de contribuições por meio do questionário eletrônico (E-Participa) disponibilizado ao longo do presente processo de AIR (*vide* seção “Participação Social” do presente Relatório).

Para além dos subsídios supracitados, foram levantadas informações técnicas que embasassem a presunção de segurança biológica do THC no nível especificado em norma. De acordo com a estimativa de alguns autores com base em dados de estudos clínicos, o nível de exposição não associado à observação de efeitos adversos (*No Observed Adverse Effect Level* - NOAEL) do THC em adultos seria da ordem de 2,5 a 5 mg/dia (BEITZKE; PATE, 2021; RUSSO, 2016). No entanto, não foram localizadas informações confiáveis quanto a níveis seguros em crianças e adolescentes, o que inviabiliza a especificação de um limite global aceitável com base nas informações obtidas.

Assim, buscou-se construir um racional técnico para embasamento do limite de THC a ser incluído no texto normativo a partir de uma analogia com os critérios adotados para definição da necessidade de caracterização do perfil de segurança biológica de impurezas orgânicas em medicamentos de origem sintética. Nesse sentido, cabe considerar que o Guia ICH Q3B (R2) - “*Impurities in new drug products*”, internalizado no Brasil por meio da RDC nº 53, de 04 de dezembro de 2015 (ANVISA, 2015c), estabelece que, para impurezas presentes em produtos farmacêuticos cujo princípio ativo tenha dose diária máxima na faixa de 100 mg a 2 g/dia, o limite de qualificação corresponderia a 0,2% em relação ao ativo ou 3 mg/dia (o que for menor). Para as impurezas abaixo desse limite, não é requerida a avaliação do perfil de segurança biológica, a menos que a estrutura química da impureza em questão possua características que conduzam à sua classificação como potencialmente tóxica.

Dessa forma, observa-se que, conforme o racional utilizado pelo Guia ICH Q3B e RDC nº 53 de 2015, a exposição a impurezas orgânicas em níveis delimitados conforme o critério supracitado não incrementaria risco ao uso dos produtos que as contenham. Cabe observar que o limite de 0,2% em relação ao ativo corresponde ao mesmo limite proposto para o THC na presente alternativa e que, embora os produtos de Cannabis não tenham doses diárias definidas, a escolha da faixa de 100 mg a 2 g/dia como estimativa de doses tipicamente utilizadas na prática clínica é pertinente, conforme dados de estudos disponíveis na literatura técnico-científica (HUNTSMAN *et al.*, 2019; KOWAL; HAZEKAMP; GROTENHERMEN, 2016; MILLER *et al.*, 2020; NABBOUT; THIELE, 2020; SARRIS *et al.*, 2020).

Além disso, cabe considerar que há evidências de que os efeitos do THC sobre receptores CB1, incluindo efeitos ansiogênicos e psicotrópicos, são negativamente modulados pelo CBD (RUSSO; MARCU, 2017; RUSSO; GROTHENHERMEN, 2014), o que indica que a exposição ao primeiro canabinoide na presença do segundo seria associada a um perfil de segurança mais favorável se comparada à exposição ao THC de forma isolada, nos mesmos níveis. Portanto, com base no raciocínio acima exposto, é possível presumir que o THC quando presente em concentração de até 0,2% em relação ao IFA do produto de Cannabis não agregaria riscos de forma significativa. Cabe ressaltar, porém, que o atendimento ao limite disposto no texto normativo não dispensa a necessidade de acompanhamento do uso dos produtos de Cannabis pelo profissional prescritor, com avaliação de sua tolerabilidade pelos pacientes, principalmente aqueles de grupos mais vulneráveis.

- c) *Alteração do limite de THC para 0,3% com revisão do texto normativo atual para dar maior clareza à necessidade de considerar o limite em relação ao quantitativo do ativo presente no produto, e revisão dos critérios aplicáveis à prescrição dos produtos contendo THC acima desse limite e às restrições de uso para essa categoria*

Nas discussões iniciais do processo de AIR, foi levantada a possibilidade de ampliação do limite de THC de 0,2 para 0,3%, dado que legislações de alguns outros países, a exemplo do Canadá e dos Estados Unidos, adotam esse limite para distinção entre materiais vegetais com propriedades psicoativas daqueles com finalidade industrial, implicando em mecanismos de controles diferenciados.

Além dos subsídios recebidos dos especialistas convidados durante reuniões técnicas, abordados na discussão da alternativa anterior, também foram consideradas nas discussões desse tópico as contribuições recebidas por meio do E-Participa (*vide* seção “Participação Social” do presente Relatório). Nesse sentido, foram recebidas sugestões de aumento do limite de THC atualmente disposto em norma, sendo a maioria das contribuições acompanhada de justificativa embasada na alegação de que os efeitos desse canabinoide seriam úteis em algumas condições clínicas.

No entanto, cabe ponderar que o texto normativo não traz uma proibição absoluta para a autorização de produtos de Cannabis contendo THC em concentrações acima do limite ali definido, mas apenas inclui restrições adicionais aos que se enquadram nessa situação, visando a segurança dos pacientes. Assim, a revisão desses critérios, conforme proposto na alternativa anterior (*b*), atenderia à necessidade de possibilitar acesso a esse tipo de produto para pacientes que possam ter benefício real com seu uso e que não são contemplados pelo texto normativo atual, sem a necessidade de aumento do nível de THC estipulado para categorização dos produtos.

Ademais, a partir das discussões nas reuniões com especialistas convidados, bem como do levantamento de dados disponíveis na literatura científica referentes aos aspectos de segurança do THC (*vide* discussão da alternativa anterior), concluiu-se que não há embasamento técnico suficientemente robusto para presumir um perfil de risco aceitável de produtos de Cannabis que contenham THC em concentrações maiores, especialmente para

populações mais vulneráveis, como crianças e adolescentes, considerando a perspectiva de uso no longo prazo (CRIPPA *et al.*, 2016; HPRA, 2017; LEGARE; RAUP-KONSAVAGE; VRANA, 2022).

A presente alternativa foi, portanto, considerada inviável e descartada nas fases iniciais, não sendo incluída nas análises comparativas da etapa seguinte da AIR.

- **Vias de administração**

O texto atual da RDC nº 327 de 2019 prevê uma restrição quanto às vias de administração dos produtos de Cannabis, conforme transcrito a seguir:

“Art. 10. Os produtos de Cannabis serão autorizados para utilização apenas por via oral ou nasal.”

Durante o presente processo de AIR, foi discutida a possibilidade de rever essas restrições atualmente definidas, considerando a perspectiva de ampliar as opções terapêuticas disponibilizadas aos pacientes e prescritores, sem renunciar ao controle dos riscos relacionados ao uso dos produtos de Cannabis. Dessa forma, o tema foi incluído na pauta da reunião técnica com especialistas convidados realizada em dezembro de 2022, além de ter sido objeto de contribuições recebidas por meio do questionário eletrônico E-Participa (*vide* seção “Participação Social” do presente Relatório).

Inicialmente, cabe considerar que os efeitos dos produtos de Cannabis no organismo humano dependem, entre outros fatores, da formulação e da via de administração, as quais têm influências diretas em parâmetros farmacocinéticos como absorção e distribuição e, portanto, na biodisponibilidade dos canabinoides (LUCAS; GALETTIS; SCHNEIDER, 2018). Por sua vez, as diferenças supracitadas podem ter efeitos sobre a experiência dos pacientes que utilizam produtos de Cannabis, principalmente em relação ao início, a intensidade e a duração dos seus efeitos (BREIJYEH *et al.*, 2021; GOLDSTEIN, 2020; KLUMPERS; THACKER, 2019; LO PRETE; KISHI, 2021; MILLAR *et al.*, 2018).

Além das vias de administração oral e inalatória, que são as mais comumente utilizadas em estudos envolvendo produtos obtidos a partir de *C. sativa*, outras vias, como sublingual, dermatológica, transdérmica, retal, vaginal, oftálmica e algumas vias parenterais também têm sido consideradas para o desenvolvimento de produtos (BRIDGEMAN; ABAZIA, 2017; BRUNI *et al.*, 2018; MAHMOUDINOODEZH *et al.*, 2022), porém, os estudos em humanos envolvendo estas últimas são mais raros e as evidências de eficácia relacionadas às condições clínicas que motivam esse tipo de tratamento são, na maioria das vezes, ausentes ou inconclusivas.

O uso de formulações à base de CBD por via oral favorece maior conveniência na administração. Nesse sentido, o uso de soluções orais em veículo oleoso é uma das formas mais populares para esse tipo de produto pela facilidade de ajuste de doses, pelo volume administrado e pela facilidade de ingestão, principalmente para pacientes pediátricos (GELLER; OLIVEIRA, 2021; HAZEKAMP, 2018).

No entanto, sabe-se que os canabinoides, em geral, sofrem extenso metabolismo de primeira passagem, principalmente hepático, o que pode reduzir a sua biodisponibilidade quando administrados por via oral (LUCAS; GALETTIS; SCHNEIDER, 2018). Além disso, devido ao caráter lipofílico dos canabinoides, sua taxa de absorção no trato gastrointestinal é relativamente baixa (LUCAS; GALETTIS; SCHNEIDER, 2018). Essas limitações justificariam o desenvolvimento de produtos a serem administrados por vias que permitam melhorar a biodisponibilidade dos canabinoides (BRUNI *et al.*, 2018; MILLAR *et al.*, 2018).

Uma das estratégias nesse sentido é o desenvolvimento de produtos de administração diretamente na mucosa bucal, que proporcionam absorção rápida e evitam o metabolismo de primeira passagem, sendo particularmente útil em situações em que se busque um efeito rápido (LUCAS; GALETTIS; SCHNEIDER, 2018). Os produtos desenvolvidos para proporcionar absorção transdérmica, por sua vez, não apenas permitem evitar o metabolismo de primeira passagem como também proporcionam uma liberação dos canabinoides de forma constante e sustentada por períodos mais prolongados (LO PRETE; KISHI, 2021; LUCAS; GALETTIS; SCHNEIDER, 2018; MAHMOUDINOODEZH *et al.*, 2022).

Assim, considerando a literatura disponível sobre as vias de administração estudadas para produtos de Cannabis e os subsídios recebidos pelos mecanismos de participação social, foram levantadas as alternativas discutidas a seguir para revisão do texto normativo.

a) *Manutenção do texto normativo (status quo)*

A manutenção da redação do art. 10 da RDC nº 327 de 2019, acima transcrito, foi incluída entre as alternativas a serem comparadas.

As restrições atualmente previstas em norma priorizam as vias de administração que teriam correlação mais direta com aquelas avaliadas por meio de estudos clínicos de desenho e tamanho adequados publicados na literatura científica. Além disso, a via oral tem sido associada a menor risco para os pacientes, além de proporcionar taxas de absorção mais uniformes e previsíveis (MACCALLUM; RUSSO, 2018; RUSSO, 2016).

Nota-se, porém, que o texto normativo apresenta uma inconsistência quanto à via indicada como “nasal”, podendo gerar interpretações ambíguas ou equivocadas. Conforme o Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Embalagens de Medicamentos (ANVISA, 2011b), a via de administração *nasal* é associada ao seguinte conceito: “*administrado na cavidade nasal para obter um efeito local ou sistêmico*”. Já a via *inalatória* é definida como “*administrado através do sistema respiratório nasal e oral simultaneamente para efeito local ou sistêmico*”, sendo associada também às suas variações “*inalatória por via oral*” e “*inalatória por via nasal*”, quando o produto é administrado através do sistema respiratório, exclusivamente por via oral ou por via nasal, respectivamente.

Dessa forma, é possível observar que o termo “nasal” utilizado no art. 10 da RDC nº 327 de 2019 não corresponde diretamente às formas de administração mais comumente utilizadas na prática clínica para produtos farmacêuticos obtidos a partir de *C. sativa* (HPRA, 2017; MACCALLUM; RUSSO, 2018; RUSSO, 2016).

Considerando as definições acima transcritas, o termo “inalatória” seria mais adequado para refletir as condições de uso mais comuns desses produtos. Além disso, no Formulário para o pedido de Autorização Sanitária de produtos de Cannabis, disponibilizado no Anexo I da referida norma e preenchido pela empresa requerente, é utilizado o termo “inalatória” em vez do termo “nasal” no campo referente às vias de administração, o que indica uma inconsistência de informações, já que, conforme exposto anteriormente, esses termos não são equivalentes. Cabe mencionar que a importância de revisão do termo “nasal” para dar maior clareza ao texto normativo foi um dos aspectos ressaltados durante a reunião técnica com especialistas convidados realizada em novembro de 2022 (*vide* seção “Participação Social”).

Além do aspecto supracitado, o texto normativo atual é restritivo em relação a esse aspecto, excluindo até mesmo algumas vias de administração que são relativamente seguras, a exemplo da via tópica (dermatológica). Diante do exposto, depreende-se que há espaço para aprimoramento do texto em questão.

b) Inclusão da possibilidade de autorização de produtos para uso tópico (via dermatológica) e pelas vias sublingual e/ou bucal; reformulação da escrita para diferenciação entre via nasal e inalatória

A fim de possibilitar a ampliação do espectro de produtos de Cannabis passíveis de Autorização Sanitária, mantendo-se as limitações pertinentes com ênfase na segurança dos pacientes, foram levantadas alternativas envolvendo a inclusão de outras vias de administração. A partir das discussões realizadas durante reunião com especialistas convidados (*vide* seção “Participação Social”), foram levantadas as seguintes vias de administração, com potencial de inclusão no texto normativo: dermatológica (uso tópico), sublingual e bucal. Assim, foi proposta inicialmente a reformulação da redação do artigo 10 da RDC nº 327 de 2019 da seguinte forma:

“Art. 10. São permitidas apenas as vias de administração oral, bucal, sublingual, inalatória ou dermatológica para os produtos de Cannabis.”

Nessa proposta, foram combinadas as inclusões de todas as vias de administração levantadas como viáveis, além da substituição do termo “nasal” por “inalatória”.

A inclusão da via dermatológica foi considerada viável por estar relacionada ao menor risco para pacientes devido à exposição sistêmica reduzida em relação às vias já previstas em norma (LUCAS; GALETTIS; SCHNEIDER, 2018). Já a inclusão das vias sublingual e bucal justifica-se por serem vias que permitem evitar o metabolismo de primeira passagem dos canabinoides, permitindo, assim, melhorar a biodisponibilidade destes (LUCAS; GALETTIS; SCHNEIDER, 2018), conforme discutido previamente na presente seção. Cabe mencionar que a administração por meio da mucosa oral é a via utilizada para o medicamento Mevatyl® (THC + CBD, 27 + 25 mg/mL, *spray*), que passou por um processo de desenvolvimento clínico adequado e possui registro aprovado pela Anvisa e por outras agências reguladoras no mundo

(ANVISA, 2017a). Embora não exista a previsão de autorização de produtos com composição semelhante ao Mevatyl® como produtos de Cannabis nos termos da RDC nº 327 de 2019, nem seja esse o propósito da criação dessa categoria de produtos, a existência de um medicamento delineado para possibilitar a administração por via bucal aponta para a perspectiva de se utilizar estratégias semelhantes no processo de desenvolvimento de outros produtos.

Para além da inclusão das vias de administração supracitadas, também foi considerada a necessidade de adaptação do termo utilizado para referência à via de administração inalatória, conforme discutido previamente na presente seção. Cabe mencionar que, assim como as vias bucal e sublingual, a via inalatória pode ser uma alternativa para evitar o metabolismo de primeira passagem dos canabinoides que é característico da via oral, contribuindo para melhorar a biodisponibilidade destes. Além disso, a extensão e a velocidade da absorção dos canabinoides por essa via também são maiores em relação à via oral, embora esteja sujeita a uma série de fatores que podem ser fontes de variabilidade (LUCAS; GALETTIS; SCHNEIDER, 2018). No entanto, deve-se considerar que esses aspectos também podem contribuir para maior risco relacionado a essa via, o que reforça a necessidade de um acompanhamento adequado do paciente.

Importante ressaltar, ainda, que o uso de produtos fumígenos de *C. sativa* para fins medicinais não é justificável, uma vez que esse tipo de uso é associado a riscos de danos ao sistema respiratório bem como à exposição a produtos de degradação tóxicos gerados a partir do processo de combustão (HPRA, 2017; LUCAS; GALETTIS; SCHNEIDER, 2018), motivo pelo qual a restrição a esse tipo de produto atualmente prevista na RDC nº 327 de 2019 foi mantida durante o processo de revisão.

Além da presente alternativa, foram levantadas outras análogas, variando as combinações de vias de administração admitidas, que serão discutidas individualmente a seguir.

- c) *Inclusão da possibilidade de autorização de produtos para uso tópico (via dermatológica) e reformulação da escrita para diferenciação entre via nasal e inalatória**

A presente alternativa difere daquela discutida anteriormente (b) pela ausência das vias bucal e sublingual. Tal possibilidade foi levantada considerando-se que, sob a perspectiva de riscos aos pacientes, a via dermatológica (tópica) seria a menos crítica entre aquelas identificadas como passíveis de inclusão na lista positiva disposta em norma. No entanto, durante as discussões do tema, considerou-se que não seria coerente, nesse contexto, desconsiderar as vias sublingual e bucal, dado que não haveria embasamento técnico suficiente para considerar que estas estariam relacionadas a perfis de risco menos favoráveis em relação às vias já previstas na RDC nº 327 de 2019, principalmente se comparadas à via inalatória. Assim, a presente alternativa foi excluída ainda na fase de análise de viabilidade.

- d) *Inclusão da possibilidade de autorização de produtos para uso pelas vias sublingual e/ou bucal; reformulação da escrita para diferenciação entre via nasal e inalatória**

A alternativa (d) difere daquela inicialmente proposta (b) pela ausência da via dermatológica. Essa possibilidade foi levantada principalmente por conta da constatação de que os dados de eficácia clínica envolvendo a administração de produtos farmacêuticos contendo derivados de *C. sativa* por essa via são escassos, indicando que o conjunto de evidências disponíveis pode não ser suficiente para embasamento do uso racional desse tipo de produto, sendo este um dos pontos levantados durante reunião com especialistas convidados (*vide* seção “Participação Social” deste Relatório).

Além disso, há o risco de distorções em relação à sua finalidade de uso, dando margem a usos com finalidades análogas às de produtos cosméticos, que estão fora do escopo da categoria de produtos de Cannabis. No entanto, durante as discussões técnicas, ponderou-se que não haveria respaldo suficiente para exclusão da via dermatológica dado que o objetivo principal das restrições atualmente previstas em norma em relação a esse aspecto seria o de limitar os riscos relacionados ao uso dos produtos de Cannabis. Assim, a exemplo do que ocorreu no caso da alternativa anterior (c), esta alternativa foi excluída durante a análise de viabilidade.

*e) Inclusão da possibilidade de autorização de produtos para uso tópico (via dermatológica) e/ou pelas vias sublingual e/ou bucal e exclusão da via nasal**

A presente alternativa difere da alternativa inicialmente proposta (b) pela exclusão da via nasal, atualmente prevista na RDC nº 327 de 2019, associada à inclusão de uma ou mais das demais vias propostas durante as discussões técnicas. Essa alternativa foi levantada ao se considerar principalmente as inconsistências referentes à utilização do termo nasal no texto normativo, bem como o potencial risco aos pacientes associado ao uso de produtos de Cannabis pela via inalatória, conforme discutido anteriormente na presente seção. No entanto, durante as discussões técnicas, ponderou-se que alguns pacientes podem se beneficiar com o uso de produtos de Cannabis pela via inalatória e que o risco pode ser minimizado por um acompanhamento clínico adequado. Dessa forma, a presente alternativa foi excluída durante a análise de viabilidade.

f) Reformulação do artigo 10 como lista negativa, com exclusão das vias parenteral e oftálmica

Por fim, foi levantada a possibilidade de reformulação do texto normativo para abordar as restrições referentes às vias de administração dos produtos de Cannabis como lista negativa, mantendo-se, assim, a restrição apenas para as vias reconhecidamente associadas a maior risco para os pacientes, como as vias de administração parenteral e a via oftálmica. Essa alternativa foi formulada considerando-se a perspectiva de viabilizar a Autorização Sanitária de um conjunto maior de produtos de Cannabis, trazendo maior flexibilidade para empresas, prescritores e pacientes e ampliando a diversidade de produtos com potencial de serem disponibilizados no mercado.

Por ser mais diversa do que as anteriores, essa alternativa foi mantida para comparação com o *status quo* e com a alternativa inicialmente levantada (b), formulada como lista positiva, nas etapas posteriores da AIR.

○ Racionais técnicos de desenvolvimento e formulação dos produtos

Entre as informações requeridas atualmente às empresas para fins de solicitação de Autorização Sanitária de produtos de Cannabis, nos termos da RDC nº 327 de 2019, estão incluídas justificativas dos racionais técnicos de desenvolvimento e definição da formulação dos produtos, conforme previsto nos incisos II e IV do art. 24 da norma, transcritos a seguir:

“Art. 24. Todas as petições de solicitação de Autorização Sanitária dos produtos de Cannabis devem ser instruídas com os seguintes documentos:

(...)

III – justificativa contendo o resumo do racional técnico-científico sobre a formulação do produto de Cannabis e a via de administração;

IV – justificativa contendo o resumo do racional de desenvolvimento do produto de Cannabis fitoterápico ou fitofármaco e as concentrações dos principais canabinoides, dentre eles, minimamente, o CBD e THC; (...).”

O principal objetivo da solicitação de tais documentos para fins de avaliação regulatória no contexto da RDC nº 327 de 2019 seria o de possibilitar a compreensão das abordagens utilizadas no desenvolvimento dos produtos, tanto do ponto de vista do desenvolvimento da formulação quanto do racional envolvido na escolha do insumo ativo, considerando as informações disponíveis na literatura que permitam inferir sobre a plausibilidade da utilidade terapêutica e o perfil de segurança esperado para o produto em questão. No entanto, observa-se que o texto normativo atual pode dar margem a interpretações ambíguas por não conter requisitos claros referentes às informações e discussões que devem ser contempladas em cada um desses documentos, o que muitas vezes tem impactos negativos sobre sua análise técnica. Ademais, as distinções entre os documentos solicitados nos incisos III e IV não são expressas de forma inequívoca. Assim, foram levantadas alternativas no sentido de contribuir para maior clareza dos requisitos normativos no que diz respeito aos racionais de desenvolvimento dos produtos de Cannabis, conforme exposto a seguir.

a) *Manutenção do texto normativo (status quo)*

A manutenção do texto normativo atual (*status quo*), tal como descrito anteriormente na presente seção do relatório, foi incluída entre as alternativas para fins comparativos.

O texto atual da RDC nº 327 de 2019 não favorece a compreensão por parte do setor produtivo das expectativas da Anvisa quanto ao conteúdo a ser contemplado nos relatórios apresentados para fins de solicitação da Autorização Sanitária, fornecendo poucos subsídios para elaboração desses documentos. Como consequência, as chances de recebimento pela Agência de documentos contendo discussões bem fundamentadas de aspectos relevantes

para a compreensão das características do produto, que efetivamente apoiem a decisão regulatória quanto à solicitação de AS, são limitadas nesse cenário. Ademais, a falta de clareza do texto normativo aumenta o caráter subjetivo de sua interpretação, o que pode se refletir em decisões pouco harmonizadas em situações semelhantes. Já da perspectiva do setor produtivo, a apresentação de documentação com conteúdo insuficiente ou não alinhado às expectativas do regulador se reflete em maior probabilidade de recebimento de questionamentos quanto a esses aspectos por meio de exigências técnicas, com consequente aumento do tempo necessário até a decisão regulatória final.

Destaca-se, ainda, o número de questionamentos recebidos pelos canais de atendimento da Anvisa envolvendo solicitações de esclarecimentos quanto ao conteúdo que deve ser contemplado nos racionais técnicos citados nos incisos III e IV do artigo 24 da RDC nº 327 de 2019, bem como o de emissão de exigências às empresas para complementação das informações apresentadas nas petições. Conforme levantamento realizado a partir das bases de dados da Anvisa, no período de 09/12/2019 a 19/04/2023, foram tratados pela GMESP o total de 1543 questionamentos recebidos por meio da central de atendimento da Anvisa com assuntos relacionados aos produtos de Cannabis e/ou à RDC nº 327 de 2019. Destes, 58 eram relacionados aos racionais técnicos previstos na norma. Nota-se, portanto, que esse tema tem gerado um número razoável de questionamentos, o que se reflete em alta carga administrativa para a Agência em termos de tratamento das demandas recebidas.

Assim, caso o texto normativo seja mantido, prevalecerá um cenário caracterizado por incertezas e segurança jurídica limitada, com claras desvantagens para o setor produtivo e para a Agência reguladora.

b) Revisão do texto normativo atual para dar maior clareza aos requisitos relacionados aos racionais técnicos

Considerando a necessidade de definição de critérios mais claros para construção dos racionais técnicos referentes ao desenvolvimento dos produtos de Cannabis, foi proposta, durante as discussões técnicas, uma revisão do texto normativo, apresentada a seguir:

“Art. 16. As petições de solicitação de Autorização Sanitária de produtos de Cannabis devem ser individualizadas por forma farmacêutica e instruídas, obrigatoriamente, com os seguintes documentos: (...)

IX- relatório técnico referente ao desenvolvimento farmacotécnico do produto de Cannabis, incluindo:

a) justificativa da definição da forma farmacêutica, conforme a via de administração pleiteada;

b) justificativa da escolha dos excipientes e de suas concentrações, conforme as suas funções na formulação, contemplando informações sobre a compatibilidade do insumo ativo com os excipientes e destes entre si;

c) resumo do desenvolvimento do processo produtivo, incluindo a definição de seus parâmetros críticos e respectivos controles;

X- racional de desenvolvimento do produto de Cannabis, incluindo:

a) caracterização do fitofármaco ou derivado vegetal;

- b) justificativa da escolha do insumo ativo em termos das concentrações dos principais canabinoides e suas proporções relativas;*
- c) discussão crítica da plausibilidade biológica de potenciais aplicações terapêuticas do produto, considerando o conhecimento técnico-científico consolidado e dados publicados em literatura técnico-científica indexada sobre os perfis farmacológicos do fitofármaco ou, no caso de derivado vegetal, do extrato utilizado no produto de Cannabis ou equivalente, em conjunto com os canabinoides majoritários e, se houver, de outros constituintes presentes em concentrações significativas no extrato;*
- d) discussão crítica de aspectos de segurança embasada em dados de toxicologia do fitofármaco ou, no caso de derivado vegetal, do extrato utilizado no produto de Cannabis ou equivalente, bem como dos constituintes presentes em concentrações significativas no extrato, considerando o conhecimento técnico-científico consolidado e dados publicados em literatura técnico-científica indexada; (...)"*

Os requisitos aplicáveis ao relatório de desenvolvimento farmacotécnico do produto de Cannabis foram propostos visando possibilitar a compreensão das estratégias adotadas durante o desenvolvimento da formulação do produto e de seu processo produtivo, contemplando aspectos alinhados com critérios presentes em normas recentes que dispõem sobre o registro de medicamentos na Anvisa, a exemplo da RDC nº 753, de 28 de setembro de 2022 (ANVISA, 2022c). Por sua vez, os requisitos para o racional de desenvolvimento do produto têm como principal objetivo permitir a avaliação global das características do insumo ativo presente no produto de Cannabis, tanto no que diz respeito à sua composição qualitativa, quanto em relação a aspectos de farmacologia e toxicologia do fitofármaco ou do IFAV e de seus constituintes majoritários. Espera-se, com isso, que a requerente seja capaz de justificar a escolha do insumo ativo com embasamento técnico-científico apropriado, construído a partir de um levantamento abrangente de dados disponíveis na literatura científica, principalmente daqueles referentes a estudos de farmacologia e toxicologia, e de sua posterior análise crítica. A relevância da avaliação desses aspectos fica ainda mais evidente ao considerar que, para os produtos de Cannabis autorizados nos termos da referida norma, não são solicitadas evidências clínicas de segurança e eficácia.

A alteração proposta do texto normativo tem, portanto, a perspectiva de contribuir para o alcance do objetivo de “estabelecer mecanismos para o uso seguro e racional dos derivados de Cannabis com base nas melhores evidências científicas disponíveis”, definido ao longo deste processo de AIR. Além disso, a definição em norma de requisitos que expressam de forma clara as expectativas quanto ao conteúdo dos referidos documentos, permitindo melhor compreensão do seu propósito dentro do contexto da análise regulatória de produtos de Cannabis, apresenta benefícios potenciais tanto para o ente regulador quanto para o setor regulado, além de prescritores e pacientes.

Da perspectiva da regulação, destaca-se a possibilidade de aprimoramento da qualidade da análise técnica das solicitações de AS, com acesso a informações relevantes e fundamentadas sobre os produtos, permitindo melhor compreensão de suas características;

além da aplicação de critérios padronizados e mais objetivos, que contribuem para maior harmonização das decisões tomadas. Já para o setor produtivo, o estabelecimento de critérios regulatórios mais detalhados fornece melhores subsídios para a elaboração dos documentos a serem apresentados por ocasião da solicitação da AS, reduzindo as chances de recebimento de questionamentos por meio de exigências técnicas, com potencial de obtenção da decisão regulatória final em um período de tempo menor.

c) Manutenção dos requisitos do texto normativo atual, com complementações e esclarecimentos adicionais por meio de outros instrumentos

Como alternativa à revisão do texto normativo, foi cogitada inicialmente a possibilidade de manter a redação atual e disponibilizar informações complementares abordando as expectativas do ente regulador quanto ao conteúdo dos raciais técnicos por meio da elaboração de instrumento não normativo, a exemplo de um guia específico para a categoria regulatória em questão. No entanto, durante as discussões técnicas, tal alternativa foi considerada inviável devido à baixa probabilidade de solução do problema levantado.

Conforme disposto na [Portaria PT/Anvisa nº 162, de 12 de março de 2021](#), sobre as diretrizes e os procedimentos para melhoria da qualidade regulatória na Agência, os instrumentos regulatórios não normativos não podem estabelecer requisitos técnicos não previstos em instrumentos normativos, possuindo caráter apenas orientativo e não mandatório. Dessa forma, a elaboração e publicação de um documento dessa natureza contemplando diretrizes relativas às informações que devem compor os raciais técnicos de desenvolvimento dos produtos de Cannabis, sem a adoção de medidas normativas em paralelo, não necessariamente refletiria na observação destas por parte das empresas responsáveis. Prevaleceria, assim, um cenário caracterizado por incertezas, tanto por parte do setor produtivo, que não teria uma definição clara quanto à potencial aceitação da Anvisa de abordagens não previstas no instrumento não normativo, quanto por parte do corpo técnico da Agência, que teria pouco respaldo legal para solicitar adequações referentes à documentação apresentada pelas requerentes.

Nesse cenário, entende-se que dúvidas sobre os raciais técnicos continuariam a ser recebidas pela Anvisa, seja por meio de seus canais de atendimento ou em audiências com representantes das empresas, e tratadas também mediante a emissão de exigências técnicas nas petições de solicitação de AS.

Diante do exposto, optou-se por descartar a alternativa (c) ainda na fase de triagem, mantendo apenas as alternativas (a) (*status quo*) e (b) para fins de comparação nas etapas seguintes. Cabe ressaltar, porém, que, conforme discutido na seção do presente Relatório referente às alternativas não normativas, a publicação de documentos com recomendações técnicas e orientações adicionais ao setor produtivo é uma perspectiva considerada no presente processo de AIR, porém, ressalta-se que tais estratégias deverão ser planejadas em caráter complementar às medidas normativas.

Revisão dos requisitos referentes ao monitoramento da segurança pós-comercialização dos produtos de Cannabis

A RDC nº 327 de 2019 dispõe, na Seção IV, sobre o monitoramento da segurança pós-comercialização dos produtos de Cannabis com Autorização Sanitária. De acordo com o texto vigente, os produtos de Cannabis ficam sujeitos a todas as normativas relacionadas às ações de monitoramento aplicáveis a medicamentos.

A principal norma do pós-mercado de medicamentos é a [RDC nº 406, de 22 de julho de 2020](#), que estabelece as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos. A norma define as obrigações quanto à implementação de Sistema de Farmacovigilância na empresa, ao registro e envio de notificações de segurança de casos individuais, à submissão de Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-Risco (RPBR) e à elaboração de Planos de Gerenciamento de Risco (PGR)

Desde a vigência da RDC nº 327 de 2019, observam-se falhas de atendimento dos requisitos da RDC nº 406 de 2020 quanto à elaboração dos planos de monitoramento de produtos de Cannabis e dificuldade na análise de causalidade das notificações recebidas pela Anvisa. Os planos de monitoramentos apresentados não atenderam aos requisitos mínimos relativos ao PGR dispostos na referida Resolução. Campos necessários para os produtos de Cannabis, como indicação, medicamentos concomitantes e teor de ativos não estão sendo preenchidos na notificação. Ainda, diferentemente do que acontece com as bulas de medicamentos, nos folhetos dos produtos de Cannabis não consta informação de segurança identificada em ensaios clínicos, o que dificulta o estabelecimento de relações causais.

Nesse cenário, de modo a superar os problemas relacionados ao monitoramento de segurança pós-comercialização nos termos da RDC nº 327 de 2019, foram consideradas as alternativas regulatórias descritas a seguir.

a) Manutenção do texto normativo atual (status quo)

No contexto normativo atual, as empresas detentoras de AS de produtos de Cannabis devem cumprir todos os requisitos dispostos nas normas de segurança pós-comercialização aplicáveis a medicamentos. Espera-se que, caso essas condições sejam mantidas, os problemas relatados anteriormente nessa seção continuem a ser observados com frequência.

b) Revisão do texto normativo atual para dar maior clareza aos requisitos relacionados à segurança pós-comercialização dos produtos de Cannabis e realização de campanha de notificação no VigiMed.

A presente alternativa foi levantada diante das dificuldades e limitações observadas para atendimento às normas aplicáveis a medicamentos, contemplando a perspectiva de excluir a afirmação de que se aplicam aos produtos de Cannabis todas as normas de monitoramento vigentes para medicamentos, definindo requisitos específicos para esses produtos, dada a sua particularidade no cenário regulatório.

Nessa perspectiva, foi proposta nova redação, transcrita a seguir, para a seção sobre monitoramento pós-comercialização de produtos de Cannabis na norma a ser publicada. O texto proposto contempla os requisitos supracitados, além de trazer trechos revisados em relação ao disposto na RDC nº 327 de 2019.

Do monitoramento pós-comercialização dos produtos de Cannabis

Art. 50. A empresa detentora da Autorização Sanitária deve executar as ações de pós-comercialização dos produtos de Cannabis que permitam a adoção, quando necessário, de medidas relativas aos produtos sob sua responsabilidade.

Art. 51. A empresa detentora da Autorização Sanitária e o fabricante devem apresentar toda e qualquer informação solicitada, para fins de vigilância de pós-comercialização dos produtos de Cannabis, dentro do prazo estabelecido pela autoridade sanitária.

Art. 52. A empresa detentora da Autorização Sanitária deve possuir banco de dados para o registro sistemático, atualizado e rotineiro das atividades e informações relacionadas às notificações de eventos adversos e de desvios de qualidade recebidas.

Art. 53. Devem ser comunicadas à Anvisa quaisquer informações relevantes relacionadas à segurança de produtos de Cannabis.

§1º Os profissionais legalmente habilitados à prescrição e demais profissionais de saúde deverão notificar os eventos adversos referentes à utilização de produtos de Cannabis, nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 36, de 25 de julho de 2013, e suas atualizações.

§ 2º A empresa detentora da Autorização Sanitária deve notificar os eventos adversos referentes à utilização de produtos de Cannabis nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 406, de 22 de julho de 2020, e suas atualizações.

Art. 54. A notificação dos eventos adversos deve conter informações completas que permitam a compreensão clínica e o estabelecimento de causalidade, incluindo a identificação do notificador, identificação do paciente, descrição do evento, nome do produto suspeito, nome do fabricante, indicação e uso de medicamentos concomitantes.

Art. 55. A empresa detentora da Autorização Sanitária deve elaborar e manter Plano de Gerenciamento de Risco (PGR) e Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR) atualizados, que poderão ser solicitados pela Anvisa, a qualquer momento.

§ 1º O PGR deve descrever as ações de rotina de Farmacovigilância, bem como contemplar as ações adicionais propostas, para a minimização de riscos do produto, no que couber, e deve conter:

I- especificações de segurança, contemplando 01 (um) sumário do perfil de segurança conhecido do produto, e dados de exposição de estudos não clínicos, clínicos e de uso pós-comercialização;

II- dados epidemiológicos, contendo informações da população que provavelmente será exposta ao produto (população-alvo) e as comorbidades relevantes dessa população;

III- descrição das atividades de Farmacovigilância a serem desenvolvidas pela detentora da Autorização Sanitária;

IV- descrição dos riscos potenciais e identificados contemplados na especificação de segurança, no que couber, bem como das respectivas medidas de Farmacovigilância propostas para monitorá-los;

V- descrição de medidas específicas para apresentação de informações críticas faltantes;

VI- previsão de coleta de informações, em adição aos estudos planejados, com o objetivo de aumentar o conhecimento da segurança do produto, quando a detentora de Autorização Sanitária julgar necessário;

VII- descrição das ações adicionais propostas para a minimização de riscos em Farmacovigilância, quando aplicável; e

VIII- descrição das ações de segurança adotadas pela detentora da Autorização Sanitária, decorrentes de medidas regulatórias tomadas por autoridades sanitárias estrangeiras, quando aplicável.

§2º O RPBR deverá ser elaborado anualmente pela detentora da Autorização Sanitária para rever e avaliar o perfil de segurança de seus produtos, e deve conter, no que couber:

I- sumário executivo, na língua portuguesa, compilando as informações mais relevantes do RPBR, que deve seguir modelo disponibilizado no portal da Anvisa;

II- status da autorização de comercialização do produto no mundo;

III- ações tomadas no intervalo do relatório por razões de segurança;

IV- alterações nas informações de segurança de referência;

V- exposição estimada e padrões de uso, quando aplicáveis:

a) exposição cumulativa de sujeitos em ensaios clínicos; e

b) exposição de pacientes cumulativa e no intervalo proveniente da experiência de comercialização.

VI- dados em sumários de tabulação:

a) informação de referência;

b) sumários de tabulações cumulativas de eventos adversos graves de ensaios clínicos, quando aplicáveis; e

c) sumários de tabulações cumulativas e no intervalo de dados provenientes da pós-comercialização.

VII- sumários de achados significativos de segurança provenientes de ensaios clínicos durante o intervalo do relatório, quando aplicáveis:

a) ensaios clínicos concluídos;

b) ensaios clínicos em andamento;

c) acompanhamento de longo prazo; e

d) indicações estudadas;

VIII- achados de estudos não intervencionais, quando aplicáveis;

IX- informações de outros ensaios clínicos e fontes, quando houver;

X- dados não clínicos, quando houver;

XI- literatura, quando houver;

XII- outros relatórios periódicos;

XIII- falta de eficácia em ensaios clínicos controlados, quando houver;

XIV- informações pós-fechamento;

XV- visão geral dos sinais: novos, em andamento ou encerrados;

XVI- avaliação de sinais e riscos:

a) sumário das preocupações de segurança;

b) avaliação de sinal;

c) avaliação de riscos e novas informações;

d) caracterização de riscos; e

e) efetividade da minimização do risco (se aplicável).

XVII- avaliação de benefícios terapêuticos:

a) informações importantes inicialmente identificadas sobre os possíveis benefícios;

b) informações recentemente identificadas sobre os benefícios; e

c) caracterização dos benefícios.

XVIII- conclusões e ações; e

XIX- anexos:

a) informação de referência;

b) sumário de tabulação cumulativa de eventos adversos graves de ensaios clínicos e sumários de tabulação no intervalo/cumulativo da experiência de comercialização;

c) sumário de tabulação de sinais de segurança (se não estiver incluído no corpo do relatório);

d) listagem de estudos intervencionais e não-intervencionais com objetivo primário de monitoramento de segurança pós Autorização Sanitária; e

e) lista das fontes de informação usadas para preparar o relatório (quando a detentora de Autorização Sanitária julgar necessário).

§3º As empresas detentoras da Autorização Sanitária do produto de Cannabis devem apresentar justificativa técnica para os casos em que não forem aplicáveis ou não houver as informações solicitadas neste artigo.

Art. 56. As empresas detentoras da Autorização Sanitária, sejam fabricantes ou importadoras, podem receber, a qualquer tempo, inspeções focadas no monitoramento pós-mercado desses produtos, conduzidas pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), anunciadas ou não, sempre que houver necessidade de avaliação do cumprimento da legislação vigente.

Parágrafo único. As empresas detentoras da Autorização Sanitária devem apresentar prontamente toda a documentação solicitada pelos agentes do SNVS, bem como disponibilizar seu pessoal para entrevistas e permitir o acesso ao seu banco de dados, para fins de verificação do cumprimento das exigências legais.

- c) Manutenção do texto normativo atual quanto aos documentos de farmacovigilância e estabelecimento de formulário próprio para notificação de suspeitas de eventos adversos a produtos de Cannabis.*

Dada a escassez de dados de segurança clínicos e a variabilidade entre os produtos de Cannabis autorizados, as notificações de eventos adversos (EA) a produtos de Cannabis devem trazer informações mínimas para a compreensão clínica e estabelecimento de causalidade.

A dificuldade de se compreender o evento adverso capturado por notificação que contenha somente identificação do notificador, identificação do paciente, descrição do evento e produto suspeito (referenciadas como dados mínimos para uma notificação ser válida e reportável) poderia ser superada com um formulário específico que permitisse o envio somente se outros campos fossem preenchidos (notadamente indicação, uso de medicamentos concomitantes e teor de ativos). Atualmente, o VigiMed não permite a customização para atribuição de campos obrigatórios. Nessa alternativa, ficariam mantidos os demais requisitos da alternativa (a).

Requisitos referentes às atividades de manipulação

A RDC nº 327 de 2019 traz a seguinte disposição quanto à dispensação dos produtos de Cannabis:

“Art. 53. Os produtos de Cannabis devem ser dispensados exclusivamente por farmácias sem manipulação ou drogarias, mediante apresentação de prescrição por profissional médico, legalmente habilitado.”

Já no art. 15 da mesma norma, há uma vedação da atividade de manipulação de fórmulas magistrais contendo derivados ou fitofármacos à base de *Cannabis sativa*, conforme transcrito a seguir:

“Art. 15. É vedada a manipulação de fórmulas magistrais contendo derivados ou fitofármacos à base de Cannabis spp.”

Embora a adoção do princípio da precaução na ocasião da publicação da RDC nº 327 de 2019, refletida na restrição expressa em seu artigo 53, seja compreensível por se tratar da instituição de uma nova categoria de produtos em caráter excepcional e transitório, a vedação da dispensação de produtos de Cannabis industrializados por farmácias com manipulação não se sustenta do ponto de vista técnico. Ademais, considerando o disposto na [Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973](#); [Lei nº 13.021, de 08 de agosto de 2014](#); e na [RDC nº 275, de 09 de abril de 2019](#), não haveria, a princípio, impedimento legal para que estabelecimentos classificados como farmácias com manipulação realizem a dispensação e o comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos em suas embalagens originais, com a condicionante de estarem devidamente licenciadas junto ao órgão local de vigilância sanitária, conforme Lei nº 5.991 de 1973. Assim, foi indicada revisão de tal dispositivo ao longo do processo de discussão refletido no presente Relatório, com decisão pela exclusão da restrição inicialmente prevista no que diz respeito à dispensação de produtos de Cannabis por farmácias com manipulação, desde que devidamente regularizados nos termos das atualizações da RDC nº 327 de 2019. Tal entendimento está alinhado com contribuições e sugestões recebidas por meio dos mecanismos de participação social ao longo do processo de AIR (*vide* seção “Participação Social” do presente Relatório).

Por sua vez, a vedação da atividade de manipulação expressa no art. 15 da RDC nº 327 de 2019 possui embasamento técnico. A possibilidade de revisão de tal dispositivo envolve questões complexas e, portanto, demanda reflexões mais aprofundadas, motivo pelo qual o tema foi selecionado para discussão técnica ao longo do processo de AIR, com levantamento e comparação de alternativas de atuação regulatória.

Cabe esclarecer, primeiramente, que a RDC nº 327 de 2019 criou a categoria de produtos de Cannabis como forma de viabilizar o acesso a opções terapêuticas adicionais aos pacientes que não obtêm respostas satisfatórias com medicamentos regularmente registrados. Conforme discutido em seções prévias deste Relatório (*vide* seções “Identificação do Problema Regulatório” e “Participação Social”), mesmo que existam relatos de experiências favoráveis, ainda há lacunas de evidências clínicas de boa qualidade que suportem o uso de *C. sativa* ou de canabinoides isolados para a grande maioria das condições clínicas para as quais se reivindica o uso terapêutico dos produtos obtidos a partir dessa espécie (BLACK et al., 2019; EMCDDA, 2018; LEGARE; RAUP-KONSAVAGE; VRANA, 2022).

A Autorização Sanitária dos produtos de Cannabis nos termos da RDC nº 327 de 2019 segue, portanto, uma estratégia análoga à do uso compassivo, conforme definido pela [RDC nº 38, de 12 de agosto de 2013](#). Assim, os produtos de Cannabis autorizados para comercialização no país nos termos da referida Resolução não passam pela avaliação da Anvisa quanto à sua segurança e eficácia, tampouco apresentam indicações terapêuticas aprovadas, motivo pelo qual tais autorizações possuem caráter transitório e excepcional. Dessa maneira, de modo a balancear o benefício-risco da situação, a própria RDC nº 327 de 2019 confere um prazo de 5 (cinco) anos para que os produtos de Cannabis sejam regularizados como medicamentos mediante apresentação de evidências de eficácia e segurança. Assim, para os produtos de Cannabis industrializados, há a exigência temporal para condução de estudos clínicos, de forma a permitir a manutenção desses produtos no mercado e o seu registro como medicamentos, diferentemente do que ocorreria para os produtos manipulados, que não são sujeitos diretamente a esse tipo de avaliação.

Embora a referida norma não estabeleça condicionantes relacionadas à comprovação de segurança e eficácia para AS dos produtos de Cannabis, os requisitos relacionados à tecnologia farmacêutica e controle da qualidade são análogos àqueles aplicáveis aos medicamentos sujeitos a registro, ressaltando-se a necessidade de realização de análises de controle da qualidade lote a lote, tanto do insumo farmacêutico ativo quanto do produto acabado, adotando-se especificações de qualidade relevantes e condizentes com as particularidades da espécie e seus derivados. Isso é de especial relevância para os produtos em tela devido ao fato de que a espécie vegetal em questão apresenta uma variedade fenotípica notável, especialmente no que diz respeito à proporção relativa de canabinoides (SARMA et al., 2020), os quais, por sua vez, apresentam perfis farmacológicos marcadamente distintos entre si (PERTWEE, 2014; RUSSO, 2016; RUSSO; MARCU, 2017; BOGGS et al., 2018; STASILOWICZ et al., 2021).

Deve-se dar atenção, ainda, às diferenças em termos dos perfis farmacológicos e toxicológicos esperados entre os canabinoides isolados (fitofármacos) e os extratos de *C. sativa* que preservam uma matriz complexa de constituintes; abrangendo, muitas vezes, outros metabólitos secundários, como os terpenoides, que apresentam potencial de contribuição para algumas atividades terapêuticas, assim como de interações farmacológicas com os canabinoides (DINIS-OLIVEIRA, 2019; RUSSO, 2011). Portanto, é imprescindível conhecer e controlar exatamente as quantidades dos constituintes relevantes para as atividades farmacológicas em cada produto, com acompanhamento lote a lote. Além disso, considerando algumas características particulares dos canabinoides, por exemplo, a susceptibilidade à degradação por exposição a condições como luz e calor, é necessário que a estabilidade de insumos ativos e produtos obtidos a partir de *C. sativa* seja adequadamente monitorada. Diante do exposto, nota-se que seria inviável às farmácias de manipulação atender por completo a todos os requisitos relativos ao acompanhamento dos parâmetros de qualidade dos produtos de Cannabis, principalmente nos casos que envolvem matrizes complexas como os insumos ativos de origem vegetal.

Importa lembrar que a RDC nº 327 de 2019 também estabelece requisitos técnicos específicos para atividades de importação, comercialização, prescrição, dispensação, monitoramento e fiscalização de produtos de Cannabis, sendo estes fundamentais para reduzir os riscos que podem ser relacionados ao uso de tais produtos. Alguns dos requisitos estabelecidos na referida norma são de nível de complexidade alto, somente atingíveis por estabelecimentos industriais, especialmente no que tange ao nível de conhecimento do produto a ser disponibilizado à população, como pode ser observado nos artigos 19, 21, 22, 24, 59 e 61 da RDC nº 327 de 2019.

Nesse contexto, observa-se que a RDC nº 327 de 2019 limitou as atividades de fabricação e distribuição de produtos de Cannabis a empresas que possuam sistemas de garantia da qualidade suficientemente estruturados, com o intuito de minimizar os riscos inerentes ao uso de tais produtos e, ainda, criar um cenário mais controlado para o seu monitoramento pós-mercado pela Anvisa, dado o fato destes não terem sido objeto de avaliação de segurança e eficácia, visando, assim, a proteção da saúde da população. Cabe mencionar que não é exigido às farmácias de manipulação possuir sistemas de garantia da qualidade complexos o suficiente para assegurar todos os controles necessários para mitigar os riscos decorrentes do uso medicinal de produtos de Cannabis em geral, sendo que tais requerimentos extrapolam *per se* a atividade de manipulação, conforme definição dada pela [RDC nº 67 de 08 de outubro de 2007](#), a qual dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias.

Ante o exposto, conclui-se que a vedação à atividade de manipulação incluída na RDC nº 327 de 2019 é justificada pelo princípio da precaução. No entanto, nos últimos anos, o referido dispositivo tem sido objeto de judicializações, muitas já com decisões favoráveis (*vide* seção “Caracterização do Problema Regulatório” deste Relatório). Conforme informações recebidas da Coordenação de Assuntos Judiciais (CAJUD), vinculada à Procuradoria Federal junto à Anvisa, por meio da NOTA nº 00061/2022/CAJUD/PFANVISA/PGF/AGU, encaminhada

em 08/12/2022, foram localizadas 132 ações relacionadas à RDC nº 327 de 2019 recebidas desde a publicação da norma até a data da consulta, distribuídas da seguinte forma: 2 ações sobre o art. 15, com 1 decisão desfavorável à Anvisa; 14 ações sobre os arts. 15 e 18, com 3 decisões desfavoráveis à Anvisa; 1 ação sobre o art. 18, com 1 decisão desfavorável à Anvisa; 1 ação sobre o art. 53; 53 ações sobre os arts. 15 e 53, com 1 uma decisão desfavorável à Anvisa e 61 ações sobre os arts. 15, 18 e 53, com 5 decisões desfavoráveis à Anvisa. Nota-se, portanto, que o artigo 15 da referida norma, que trata da vedação à manipulação de produtos de Cannabis, é um dos principais motivos de questionamentos.

Entre os principais argumentos utilizados nas referidas demandas judiciais, incluem-se a individualização dos produtos e o número relativamente reduzido de produtos disponíveis no mercado face à demanda de acesso e o alegado cerceamento da atividade de manipulação. Tais argumentos foram observados, também, em algumas das contribuições recebidas por meio do E-Participa, sendo a maioria destas proveniente de farmacêuticos que atuam em atividades de manipulação, bem como durante as reuniões realizadas com representantes da Anfarmag e CFF (*vide* seção “Participação Social” do presente Relatório). Outras contribuições neste sentido, recebidas da Anfarmag após reunião, também foram avaliadas. Ressalta-se, porém, que tais argumentos não se sustentam do ponto de vista técnico, conforme explanado a seguir.

No que diz respeito à alegação de que a manipulação permitiria a “individualização” do produto, de forma a atender às necessidades de cada paciente, cabe esclarecer que os produtos de Cannabis autorizados até então nos termos da nº RDC 327 de 2019 são todos disponibilizados em formas farmacêuticas líquidas, o que permite individualização das dosagens pelo ajuste dos volumes administrados, não sendo necessária qualquer estratégia que envolva a elaboração de formulações com concentrações distintas daquelas dos produtos autorizados. Ademais, em termos de prescrição médica, seria extremamente complexo ao prescritor indicar insumos ativos vegetais obtidos de *C. sativa* com características específicas principalmente quanto ao perfil quali-quantitativo de canabinoides visando uma tentativa de individualização do tratamento do paciente sem o devido respaldo em evidências de segurança e eficácia especificamente relacionadas ao(s) insumo(s) ativo(s) em questão, o que não seria viável no caso em tela, visto que não há tal avaliação por parte da Anvisa.

Já no que diz respeito à alegação de que a autorização da atividade de manipulação possibilitaria a ampliação de acesso da população a produtos de Cannabis, prejudicada pelo disposto no art. 15 da RDC nº 327 de 2019, cabe ressaltar, primeiramente, que não há evidências ou garantias de que os produtos manipulados, nesse caso, teriam custo menor ao consumidor em relação aos produtos industrializados autorizados conforme a norma vigente ou suas atualizações. Assim, quaisquer alegações em termos de ampliação de acesso são hipotéticas.

Além disso, cabe reforçar o caráter transitório da categoria de produtos de Cannabis, com racional análogo ao do uso compassivo, conforme já discutido na presente seção. Nesse contexto, faz-se clara a necessidade de se obter um equilíbrio entre a viabilização de acesso e a promoção do uso racional de tais produtos com mecanismos de controle dos riscos

associados ao uso destes, não devendo a primeira prevalecer sobre a segunda. Assim, não há que se falar em cerceamento de atividade em decorrência do disposto no art. 15 da RDC nº 327 de 2019, visto o contexto em que tal restrição foi imposta, dada a necessidade de proteção da saúde da população e controle dos riscos associados ao uso de produtos cujos perfis de segurança e eficácia ainda não foram estabelecidos com devido embasamento em estudos conclusivos (*vide* discussão na seção referente à caracterização do problema regulatório deste Relatório) e que, portanto, não podem, ainda, ser considerados medicamentos.

Importante destacar a dificuldade da inclusão dos produtos de Cannabis manipulados no âmbito do Programa de Monitoramento de qualidade, uma vez que, atualmente, não há parâmetros e especificações definidos em monografia farmacopeica e inexistente a figura do detentor da Autorização Sanitária. Assim não há garantias de como os parâmetros relevantes de qualidade de produtos manipulados devam ser monitorados.

Ainda assim, nota-se, pela existência de decisões judiciais desfavoráveis à Anvisa ou a outros entes do SNVS no que diz respeito a esse tema, que existe a necessidade de proposição de estratégias regulatórias voltadas à mitigação do problema identificado. Nesse cenário, de modo a mitigar os problemas relacionados à manipulação de produtos à base de Cannabis, foram consideradas as alternativas regulatórias discutidas a seguir.

a) *Manutenção da proibição da atividade de manipulação de produtos de Cannabis (status quo)*

A manutenção do *status quo*, com vedação da atividade de manipulação de produtos obtidos de *C. sativa*, foi incluída entre as alternativas para fins comparativos. Conforme discutido na presente seção, nesse cenário, espera-se maior controle dos riscos sanitários associados ao uso de produtos de Cannabis dado que a autorização prevista em norma seria restrita a produtos industrializados, os quais são sujeitos à avaliação prévia da Anvisa e devem ter padronização e reprodutibilidade asseguradas lote a lote. Além disso, as empresas detentoras de Autorizações Sanitárias devem possuir sistemas de qualidade e de farmacovigilância capazes de assegurar o adequado monitoramento pós-mercado dos produtos de Cannabis sob sua responsabilidade, o que também proporciona melhor controle.

Por outro lado, espera-se que esse cenário também se reflita na manutenção ou mesmo no aumento das demandas judiciais voltadas à autorização da atividade de manipulação para esse tipo de produto, conforme discutido no início da presente seção. Considerando que uma parcela das referidas demandas acaba tendo decisões favoráveis, há o risco de que a atividade seja conduzida sem critérios adequadamente definidos, considerando as particularidades dos insumos e produtos em questão.

b) *Permissão da atividade de manipulação com a condicionante de que os produtos contêm como insumo farmacêutico ativo apenas o fitofármaco canabidiol purificado*

Considerando a importância de se contornar o problema advindo das judicializações, conforme mencionado no item anterior, e considerando a possibilidade de ampliação da disponibilidade de produtos aos consumidores, foram levantadas alternativas que envolvem a autorização da atividade de manipulação de produtos farmacêuticos a partir de insumos ativos obtidos de *C. sativa*, porém, com estabelecimento de limitações e critérios específicos, com ênfase no controle de riscos. Nesse sentido, uma das alternativas levantadas foi a possibilidade de permitir a atividade de manipulação exclusivamente dos produtos que sejam obtidos utilizando-se apenas o canabidiol (CBD) purificado como insumo farmacêutico ativo.

Tal estratégia é embasada em dois aspectos principais: o primeiro se refere ao perfil de segurança do CBD e o segundo está relacionado à maior facilidade de se obter produtos com composição controlada e características padronizadas e reprodutíveis quando são utilizadas apenas substâncias isoladas e purificadas como insumos ativos, se comparado aos produtos obtidos a partir de insumos vegetais caracterizados como matrizes complexas.

O conhecimento científico atualmente disponível a respeito do perfil de segurança do CBD permite assumir, com nível razoável de confiança, que o uso desse canabinoide não seria relacionado a preocupações como indução de efeitos psicotrópicos ou aumento de riscos de desenvolvimento de distúrbios neurológicos e psicológicos, como quadros psicóticos ou depressão, ou ainda a alterações indesejáveis de funções fisiológicas ou psicomotoras (IFFLAND; GROTENHERMEN, 2017). O perfil de segurança favorável do CBD tem sido consistentemente constatado por meio de revisões sistemáticas recentes, com indicativos de que esse canabinoide tem sido bem tolerado mesmo quando administrado em doses relativamente elevadas e por períodos prolongados, embora ainda sejam necessários estudos adicionais voltados à investigação dos eventos adversos associados ao CBD após administração crônica propriamente dita (IFFLAND; GROTENHERMEN, 2017).

Durante o presente processo de AIR, as autoras conduziram um estudo *in silico* exploratório utilizando a ferramenta *online* ToxTree® (versão gratuita) para classificação toxicológica do CBD conforme classes de Cramer. Os resultados indicam que esse canabinoide seria classificado como Classe I ou II, a depender dos critérios selecionados para avaliação (*vide* Anexo II deste Relatório), refletindo um risco toxicológico baixo a moderado, o que é condizente com as informações disponíveis na literatura quanto ao perfil de segurança favorável do CBD. Ao realizar o mesmo tipo de estudo exploratório com THC e canabinol, constatou-se que estes foram classificados como Classe III, que corresponderia a um risco toxicológico alto (Anexo III). No caso do THC, a ferramenta apontou o potencial narcótico da substância como possivelmente relacionado ao mecanismo de ação toxicológica, o que condiz com o conhecimento acerca dos efeitos *in vivo* desse canabinoide.

Os aspectos supracitados referentes ao perfil de segurança do CBD não excluem a necessidade de controle adequado da qualidade dos produtos farmacêuticos que contenham esse canabinoide como princípio ativo, inclusive em termos de monitoramento de teor, porém, reduzem os riscos à saúde do paciente que possam decorrer de eventuais falhas de controle desses produtos em comparação a outros contendo canabinoides com perfis de segurança menos favoráveis ou incertos.

Além disso, a utilização de insumos ativos isolados como o CBD favorece consideravelmente a padronização e reprodutibilidade dos atributos de qualidade dos produtos farmacêuticos obtidos a partir dele em comparação aos casos em que se utilizam insumos ativos vegetais caracterizados como matrizes complexas, que apresentam uma variabilidade intrínseca. Assim, ainda que algumas limitações técnicas discutidas no início da presente seção do Relatório prevaleçam no cenário delineado pela presente alternativa, muitos dos riscos anteriormente discutidos podem ser minimizados. Ademais, cabe mencionar que o CBD purificado já está contemplado em propostas de monografia em compêndios oficiais reconhecidos pela Anvisa, como a Farmacopeia dos Estados Unidos e a Farmacopeia Europeia. Em ambos os casos citados, no momento da elaboração do presente relatório, as monografias já tinham passado pela fase de consulta pública, tendo perspectivas concretas de se tornarem oficiais. Com a publicação de suas versões finais, tais monografias seriam referências úteis para a definição de especificações de qualidade harmonizadas e adequadas para esse tipo de insumo, com indicações de métodos analíticos validados para esse propósito, o que, por sua vez, minimiza riscos de controles inadequados ou insuficientes por parte dos fabricantes de IFA e dos produtos farmacêuticos.

Por fim, ainda que a autorização da atividade de manipulação de produtos farmacêuticos a partir de insumos que ainda não tiveram a sua eficácia terapêutica avaliada pela Anvisa não seja a situação ideal, no cenário delineado pela presente alternativa, cabe considerar a existência de evidências de eficácia referentes ao uso terapêutico do CBD para determinados tipos de síndromes epiléticas refratárias a outros tratamentos. Essas evidências embasaram a aprovação de um medicamento à base desse canabinoide em outros países para essa finalidade (*vide* discussão presente na seção “Identificação do Problema Regulatório” deste Relatório), o que fornece algum respaldo do ponto de vista da caracterização de aspectos de segurança e eficácia do CBD que embase a prescrição desse tipo de produto de forma racional, inclusive no que diz respeito à definição de doses, esquemas posológicos e modos de uso. Essa definição seria muito mais difícil para produtos à base de outros insumos ativos obtidos a partir da Cannabis, demandando uma avaliação criteriosa caso a caso, uma vez que as evidências de eficácia referentes a determinado insumo ativo não podem de forma alguma ser extrapoladas aos demais. Tal tipo de avaliação seria inviável no contexto da manipulação (*vide* discussão da alternativa c da presente seção), o que se refletiria em potencial claro de desvio do uso racional no caso de adoção de estratégias mais permissivas.

Diante do contexto apresentado nessa seção, foram propostos novos artigos e parágrafos para a norma em revisão, os quais tratam da atividade de manipulação de preparações magistrais, nos termos transcritos a seguir:

“Art. 2º Esta Resolução se aplica às atividades de fabricação, importação, comercialização, prescrição, dispensação, monitoramento e fiscalização de produtos industrializados para uso medicinal humano contendo, como insumos farmacêuticos ativos, fitofármacos ou derivados vegetais da Cannabis sativa L., aqui denominados produtos de Cannabis.”

§1º Inclui-se na abrangência desta Resolução a atividade de manipulação de preparações magistrais contendo exclusivamente o fitofármaco canabidiol (CBD), para fins medicinais de uso humano, conforme os requisitos específicos definidos para esses produtos.

(...)

CAPÍTULO VI

DA MANIPULAÇÃO DE PREPARAÇÕES MAGISTRAIS

Art. 61. As farmácias podem manipular preparações magistrais que contenham como insumo farmacêutico ativo apenas o fitofármaco CBD purificado.

§1º As preparações magistrais devem atender ao disposto no caput do art. 5º desta Resolução.

§2º As preparações magistrais devem ser obtidas conforme o art. 6º e somente nas formas previstas no art. 10 desta Resolução.

§3º Aplicam-se às preparações magistrais os requisitos estabelecidos nesta Resolução para a prescrição de produtos de Cannabis.

§4º São vedadas a publicidade e a distribuição de “amostra grátis” de formulações magistrais à base do fitofármaco CBD purificado.

§5º Aplicam-se às farmácias contempladas neste artigo os requisitos estabelecidos na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007, e suas atualizações.

§6º Adicionalmente, aplicam-se às preparações magistrais os requisitos estabelecidos nesta Resolução para a rotulagem nos arts. 23 a 27 e 30, quando aplicáveis, e para o folheto informativo exclusivamente aqueles dispostos no art. 31, exceto os seus incisos IV, V e VI.”

Cabe ressaltar que a atividade de manipulação está condicionada ao atendimento dos requisitos dispostos na RDC nº 67 de 2007, inclusive no que diz respeito à manipulação de substâncias sujeitas a controle especial. A referida norma inclui em seu Anexo o Regulamento Técnico que institui as Boas Práticas de Manipulação em Farmácias (BPMF), que estabelece requisitos mínimos exigidos para o exercício das atividades de manipulação de preparações magistrais e oficinais, desde suas instalações, equipamentos e recursos humanos; aquisição e controle da qualidade da matéria-prima; armazenamento; avaliação farmacêutica da prescrição; manipulação; fracionamento; conservação; transporte e dispensação das preparações; além da atenção farmacêutica aos usuários ou seus responsáveis, visando à garantia de sua qualidade, segurança, efetividade e promoção do seu uso seguro e racional.

Para além da normativa supracitada, também se deve observar o disposto na [RDC nº 44, de 17 de agosto de 2009](#), que dispõe sobre as Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias. Entende-se por Boas Práticas Farmacêuticas o conjunto de técnicas e medidas que visam assegurar a manutenção da qualidade e segurança dos produtos disponibilizados e dos serviços prestados em farmácias e drogarias, com o fim de contribuir para o uso racional desses produtos e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

No contexto da fiscalização, compete à Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos (GIMED) as atividades de inspeção sanitária para verificação do cumprimento das Boas Práticas na área de medicamentos e insumos farmacêuticos e executar essas atividades nos casos em que não estejam descentralizadas ou pactuadas como conjunta, conforme a [RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021 - Regimento Interno da Anvisa](#) (alterada pela [RDC nº 705, de 14 de junho de 2022](#)).

Assim, considerando que a presente alternativa limita a atividade de manipulação a produtos que contenham apenas CBD purificado como insumo farmacêutico ativo, entendeu-se não ser necessário estabelecer requisitos técnicos específicos para além daqueles já dispostos na normativa supracitada, minimizando, assim, os custos regulatórios envolvidos. Nesse cenário, espera-se que haja uma redução significativa das demandas judiciais em relação ao contexto atual, embora não seja possível presumir a superação completa desse tipo de demanda, todavia sem que a autorização da atividade de manipulação imponha riscos desnecessários à saúde dos pacientes ou traga prejuízos ao uso racional dos produtos em questão. Ainda, espera-se que o maior acesso aos produtos, por parte dos pacientes que deles necessitam, seja promovido.

c) Permissão da atividade de manipulação com o uso de insumos ativos registrados

Outra possibilidade levantada ao longo das discussões do tema durante o processo de AIR foi a de autorização da atividade de manipulação condicionada ao uso apenas de insumos farmacêuticos ativos registrados pela Anvisa. Tal alternativa parte da premissa de que a instituição do mecanismo para registro de IFA e IFAV obtidos a partir de *C. sativa* possibilitaria à Agência ter algum controle sobre as características daqueles disponibilizados para uso na manipulação de produtos farmacêuticos no país, principalmente no que diz respeito ao processo de obtenção e às especificações de qualidade, incluindo a caracterização da composição quali-quantitativa, e avaliação da estabilidade pelo fornecedor. No entanto, cabe ponderar que a perspectiva considerada na discussão da presente alternativa não envolve a avaliação de aspectos de segurança e eficácia dos insumos ativos por ocasião do registro destes, pois as limitações discutidas no contexto do registro de produtos obtidos a partir da espécie pelas vias regulatórias convencionais aplicáveis a medicamentos persistem (*vide* discussão apresentada na seção deste Relatório referente à caracterização do problema).

Ademais, ao contrário do cenário vislumbrado na discussão da alternativa (b), no caso em tela, a atividade de manipulação não seria restrita ao uso de canabinoides isolados, mas poderia abranger grande diversidade de ativos, incluindo insumos vegetais caracterizados como matrizes complexas (ex. extratos), conforme definição dada pela [RDC nº 166, de 24 de julho de 2017](#). Nessa perspectiva, grande parte das limitações técnicas já discutidas no início desta seção prevaleceriam. Primeiramente, a garantia de padronização e reprodutibilidade dos atributos de qualidade dos produtos manipulados contendo extratos vegetais é especialmente desafiadora dadas as limitações dos sistemas de qualidade das farmácias de manipulação se comparados aos de garantia da qualidade das indústrias farmacêuticas.

Nesse contexto, cabe ressaltar algumas preocupações referentes especificamente aos aspectos de qualidade desses produtos. A maioria dos canabinoides apresenta susceptibilidade conhecida a diferentes tipos de degradação por exposição a condições como luz e calor (DE SOUZA *et al.*, 2022; SOUZA, 2022). Em decorrência disso, não há garantias de que os teores desses analitos determinados pelo fabricante do insumo sejam mantidos até o momento da manipulação do produto farmacêutico e sua dispensação ao paciente e, ainda, não há garantias de que esse produto tenha um perfil de estabilidade aceitável, já que as farmácias de manipulação não realizam esse tipo de avaliação, o que é especialmente relevante se considerada a perspectiva de uso crônico de muitos desses produtos. Tal aspecto torna-se ainda mais crítico no caso de produtos contendo insumos ativos vegetais, dados os desafios envolvidos na caracterização do comportamento de canabinoides nesse tipo de matriz e no adequado acompanhamento do perfil quali-quantitativo desses constituintes durante o ciclo de vida do produto (DE SOUZA *et al.*, 2022; SOUZA, 2022).

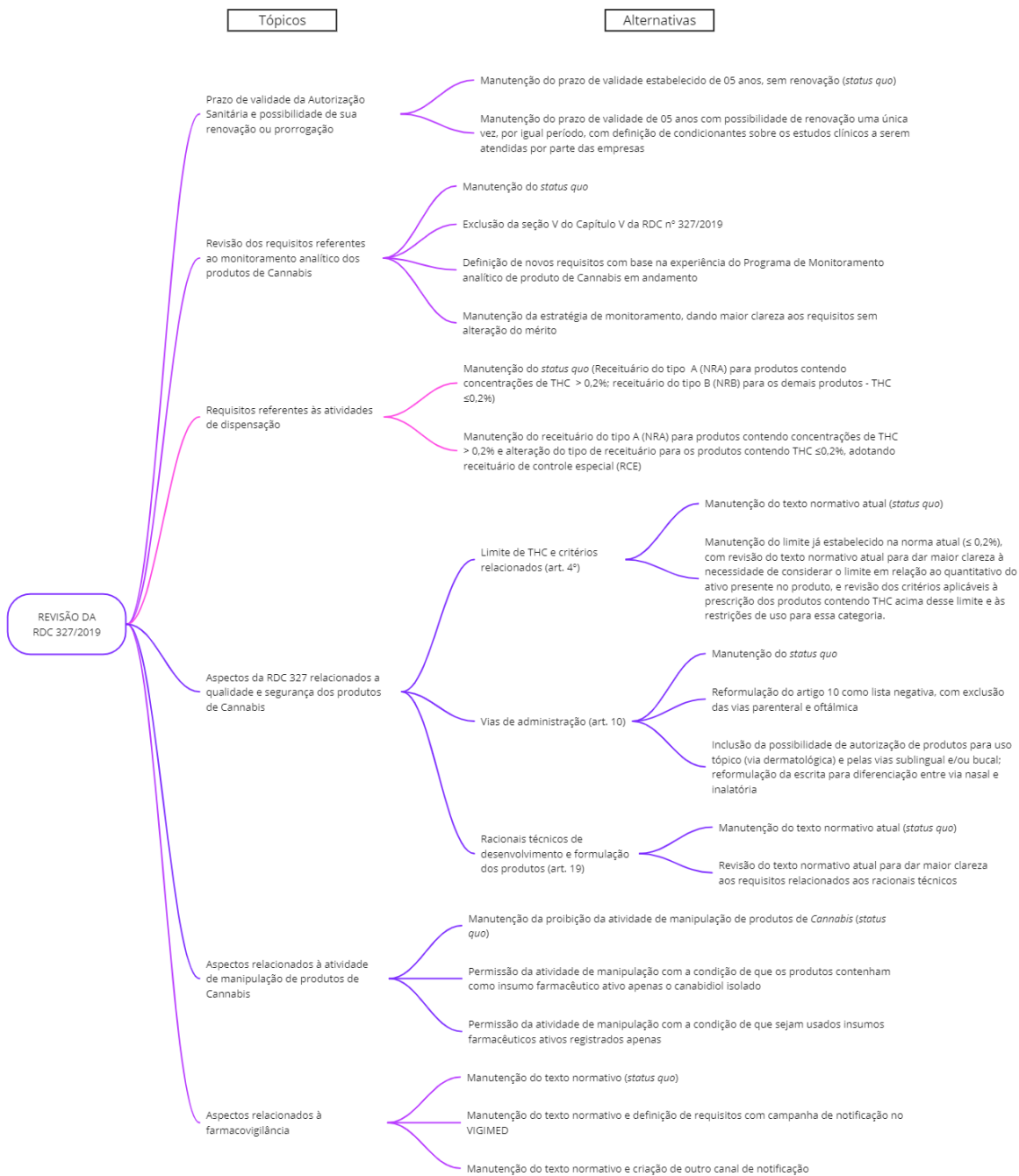
Além disso, as evidências clínicas de eficácia de insumos vegetais (extratos) derivados de *C. sativa* são, em sua grande maioria, ausentes ou insuficientes/não conclusivas, o que se reflete na ausência de medicamentos regularmente registrados contendo esse tipo de insumo ativo no cenário nacional. Mesmo se considerado o cenário internacional, nota-se claramente que os produtos regularizados como medicamentos são constituídos por insumos caracterizados como canabinoides isolados ou purificados, isoladamente ou em associação, para os quais existem evidências de eficácia de melhor qualidade (DE SOUZA *et al.*, 2022). Ademais, as atividades terapêuticas dos diferentes insumos obtidos a partir da espécie são distintas, sendo diretamente dependentes das proporções relativas entre os canabinoides neles presentes, o que inviabiliza extrapolações diretas dos resultados de estudos clínicos conduzidos com determinado produto contendo um tipo de insumo ativo específico a outros insumos e produtos. Tais aspectos tornam o processo de prescrição de produtos contendo insumos ativos obtidos a partir de *C. sativa* que sejam caracterizados como matrizes complexas extremamente desafiador, principalmente no contexto da manipulação, dada a assimetria de informações no que diz respeito à composição quali-quantitativa de insumos e produtos. Assim, nesse cenário, observam-se perspectivas claras de comprometimento do uso racional.

Por fim, outros grandes desafios que se colocam no cenário delineado pela presente alternativa seriam o estabelecimento e a implementação do processo regulatório de registro de insumos ativos derivados da *C. sativa*, o qual é inexistente no contexto atual. Embora tal perspectiva tenha aspectos positivos, como a possibilidade de controles mais específicos e adequados referentes aos aspectos de produção e qualidade dos IFAs em comparação com a avaliação que é feita no processo de avaliação das solicitações de AS de produtos de Cannabis, esta última mais simplificada, além da perspectiva de utilização dos insumos já registrados para obtenção de produtos industrializados, é importante considerar o impacto em termos de carga administrativa que a adoção dessa estratégia traria, principalmente considerando a atual limitação da força de trabalho das áreas técnicas da Anvisa.

Diante do exposto, nota-se que, embora a presente alternativa, caso implementada, tenha a perspectiva de reduzir consideravelmente o quantitativo de demandas judiciais relacionadas ao tema, além de proporcionar a disponibilização de uma diversidade maior de produtos de Cannabis à população se comparada às alternativas anteriores, há uma série de limitações técnicas e administrativas, além de riscos, que devem ser considerados em sua discussão.

Alternativas selecionadas para comparação nas etapas posteriores

As alternativas selecionadas após a triagem inicial, considerando as discussões apresentadas na presente seção, são apresentadas no diagrama a seguir (Figura 11). Cabe mencionar que as alternativas referentes ao *status quo* foram sempre mantidas para fins de comparação, independentemente das eventuais limitações já apontadas na etapa de triagem.



miro

Figura 11: Diagrama ilustrando as alternativas relacionadas à revisão da RDC nº 327 de 2019 mantidas após análise de viabilidade e consideradas nas fases posteriores da AIR. O digrama foi gerado utilizando a plataforma Miro®.

IX. Exposição dos Possíveis Impactos das Alternativas Identificadas

Os possíveis impactos positivos (+) e negativos (-) de cada uma das alternativas para os diferentes atores e agentes afetados pelo problema regulatório são apresentados nos quadros a seguir. O conteúdo da presente seção foi elaborado a partir das discussões conduzidas durante Oficinas temáticas mediadas pela COAIR, com a participação de representantes de diferentes áreas da Anvisa envolvidas com o tema (GMESP, GPCON, GGFIS, GELAS, GGPAF e GFARM).

Prazo de validade da Autorização Sanitária

a) Manutenção do prazo de validade estabelecido de 05 anos, sem renovação (status quo)

Grupos impactados	Principais impactos (+)	Principais impactos (-)
Pacientes e Associações de pacientes, e seus familiares	Possibilidade de adequação do produto como medicamento no prazo de 05 anos.	<p>Prazo insuficiente para adequação, com consequente saída do produto do mercado.</p> <p>Saída de produtos do mercado para os quais não houve interesse ou segurança financeira das empresas em adequá-los.</p> <p>Saída precoce do mercado de produtos devidamente avaliados quanto à qualidade, possibilitando acesso a outros que não passaram pelo mesmo rigor técnico e de qualidade e pela análise da Anvisa.</p>
Médicos e seus Conselhos de Classe	<p>Acesso a orientações e informações embasadas cientificamente quanto à segurança e eficácia dos produtos adequados no prazo.</p> <p>Possibilidade de foco na análise clínica do paciente, modo de uso, posologia etc., quando houver adequação dos produtos.</p>	<p>Saída de produtos do mercado para os quais não houve interesse ou segurança financeira das empresas em adequá-los.</p> <p>Necessidade de buscar outra opção terapêutica.</p>
Farmacêuticos e seus Conselhos de Classe	Acesso a orientações e informações embasadas cientificamente quanto à segurança e eficácia dos produtos adequados no prazo.	Saída de produtos do mercado para os quais não houve interesse ou segurança financeira das empresas em adequá-los.
Membros da comunidade acadêmica		Prazo pode ser insuficiente para condução de estudos clínicos completos.

Setor produtivo		<p>Prazo insuficiente para adequação do produto, com consequente saída do mercado.</p> <p>Possível impacto financeiro em relação ao investimento no produto.</p>
Empresas importadoras e distribuidoras		<p>Prazo insuficiente para adequação do produto, com consequente saída do mercado.</p> <p>Possível impacto financeiro em relação ao investimento no produto.</p>
Laboratórios (terceirizados) da rede REBLAS		<p>Desenvolvimento de metodologias para produtos que não se adequaram e saíram do mercado, as quais podem não ser aplicáveis a outros produtos.</p> <p>Possível impacto financeiro por redução da demanda de análise, devido à saída de produtos do mercado.</p>
Laboratórios públicos de controle de qualidade		<p>Desenvolvimento de metodologias para produtos que não se adequaram e saíram do mercado, as quais podem não ser aplicáveis a outros produtos.</p>
Anvisa	Permanência no mercado por menor tempo de produtos sem avaliação de segurança e eficácia.	<p>No caso de saída de produtos do mercado, considerando a possibilidade de que muitos pacientes recorram a produtos não avaliados pela Anvisa, pode haver aumento da necessidade de monitoramento desse tipo de produto para minimizar riscos.</p> <p>Aumento do quantitativo de petições de novas AS por empresas buscando compensar a saída de produtos do mercado.</p>
Órgãos locais de vigilância sanitária		<p>No caso de saída de produtos do mercado, pode haver aumento da necessidade de monitoramento desse tipo de produto para minimizar riscos.</p>

Poder judiciário		Possibilidade de demandas judiciais, por ex., para acesso, autocultivo, manipulação.
------------------	--	--

b) *Manutenção do prazo de validade de 05 anos com possibilidade de renovação, com definição de condicionantes sobre os estudos clínicos a serem atendidas por parte das empresas*

Grupos impactados	Principais impactos (+)	Principais impactos (-)
Pacientes e Associações de pacientes, e seus familiares	<p>Acesso ao mesmo produto já em uso, caso sua AS seja renovada.</p> <p>Incentivo à pesquisa clínica, o que pode resultar em evidências de segurança e eficácia.</p> <p>Maior probabilidade de adequação dos produtos como medicamentos devido ao prazo renovado.</p>	Possibilidade de maior tempo/demora para adequação do produto como medicamento.
Médicos e seus Conselhos de Classe	<p>Manutenção da prescrição do mesmo produto com AS renovada.</p> <p>Incentivo à pesquisa clínica, o que pode resultar em evidências de segurança e eficácia.</p> <p>Maior probabilidade de adequação dos produtos como medicamentos devido ao prazo renovado.</p>	Possibilidade de maior tempo/demora para adequação do produto como medicamento.
Farmacêuticos e seus Conselhos de Classe	<p>Manutenção da dispensação do mesmo produto com AS renovada.</p> <p>Incentivo à pesquisa clínica, o que pode resultar em evidências de segurança e eficácia.</p>	

Membros da comunidade acadêmica	<p>Maior prazo para desenvolvimento clínico do produto.</p> <p>Incentivo à pesquisa clínica, o que pode resultar em evidências de segurança e eficácia.</p>	
Setor produtivo	<p>Maior prazo para adequação do produto como medicamento.</p> <p>Maior tempo do produto no mercado.</p>	<p>Organização para protocolo da petição de renovação da AS.</p> <p>Cumprimento das condicionantes estabelecidas.</p>
Empresas importadoras e distribuidoras	<p>Maior prazo para adequação do produto como medicamento.</p> <p>Maior tempo do produto no mercado.</p>	<p>Organização para protocolo da petição de renovação da AS.</p> <p>Cumprimento das condicionantes estabelecidas.</p>
Laboratórios (terceirizados) da rede REBLAS	<p>Produtos mantidos no mercado por mais tempo, para os quais já foi desenvolvida metodologia.</p> <p>Manutenção da demanda de análise (produto no mercado).</p>	
Anvisa	<p>Melhor acompanhamento da condução dos estudos clínicos, inclusive daqueles realizados fora do país.</p> <p>Possibilidade de acompanhar os produtos no mercado por mais tempo.</p> <p>Maior segurança na decisão da análise técnica.</p> <p>Incentivo à pesquisa clínica, o que pode resultar em evidências de segurança e eficácia.</p>	<p>Criação da carga de trabalho nos procedimentos administrativos de renovação da AS.</p>
Poder judiciário	<p>Possibilidade de não haver judicializações para os casos em que o produto em uso sai do mercado (acesso).</p>	

Revisão dos requisitos referentes ao monitoramento analítico dos produtos de Cannabis

a) *Manutenção do status quo*

Grupos impactados	Principais impactos (+)	Principais impactos (-)
Pacientes e Associações de pacientes, e seus familiares	<p>Manutenção do monitoramento do controle de qualidade dos produtos autorizados.</p> <p>Acesso contínuo aos dados dos lotes de produtos de Cannabis liberados para comercialização.</p>	
Médicos e seus Conselhos de Classe	<p>Manutenção do monitoramento do controle de qualidade dos produtos autorizados.</p> <p>Acesso contínuo aos dados dos lotes de produtos de Cannabis liberados para comercialização.</p>	
Farmacêuticos e seus Conselhos de Classe	<p>Manutenção do monitoramento do controle de qualidade dos produtos autorizados.</p> <p>Acesso contínuo aos dados dos lotes de produtos de Cannabis liberados para comercialização.</p>	
Membros da comunidade acadêmica	<p>Manutenção do monitoramento do controle de qualidade dos produtos autorizados.</p> <p>Acesso contínuo aos dados dos lotes de produtos de Cannabis liberados para comercialização.</p>	
Setor produtivo	Verificação e comparação dos resultados do controle de qualidade dos outros produtos disponibilizados no mercado.	Carga administrativa para peticionar à Anvisa e encaminhar os laudos analíticos de todos os lotes fabricados/importados pela empresa.

Empresas importadoras e distribuidoras	Verificação e comparação dos resultados do controle de qualidade dos outros produtos disponibilizados no mercado.	Carga administrativa para peticionar à Anvisa e encaminhar os laudos analíticos de todos os lotes fabricados/importados pela empresa.
Laboratórios (terceirizados) da rede REBLAS	Manutenção do monitoramento do controle de qualidade dos produtos autorizados.	
Anvisa	Manutenção do monitoramento do controle de qualidade dos produtos autorizados.	Carga administrativa para recepção e tratamento dos laudos analíticos de controle de qualidade encaminhados pelas empresas.
Órgãos locais de vigilância sanitária	Manutenção do monitoramento do controle de qualidade dos produtos autorizados.	

b) *Excluir a Seção V do Capítulo V da RDC nº 327/2019*

Grupos impactados	Principais impactos (+)	Principais impactos (-)
Setor produtivo	Eliminação da carga administrativa para peticionar à Anvisa e encaminhar os laudos analíticos de todos os lotes fabricados/importados pela empresa.	
Empresas importadoras e distribuidoras	Eliminação da carga administrativa para peticionar à Anvisa e encaminhar os laudos analíticos de todos os lotes fabricados/importados pela empresa.	
Anvisa	<p>Maior governabilidade da Anvisa para iniciar ou concluir um programa de monitoramento analítico.</p> <p>Eliminação da carga administrativa para recepção e tratamento dos laudos analíticos de controle de qualidade encaminhados pelas empresas.</p>	Diminuição dos dados disponíveis sobre o controle de qualidade dos produtos em comercialização.

c) Definir novos requisitos com base na experiência do programa de monitoramento analítico de produto de Cannabis em andamento

Grupos impactados	Principais impactos (+)	Principais impactos (-)
Pacientes e Associações de pacientes, e seus familiares	Acesso a dados mais robustos de controle de qualidade dos produtos com um olhar externo trazido pelas análises da RNLVISA.	
Médicos e seus Conselhos de Classe	Acesso a dados mais robustos de controle de qualidade dos produtos com um olhar externo trazido pelas análises da RNLVISA.	
Farmacêuticos e seus Conselhos de Classe	Acesso a dados mais robustos de controle de qualidade dos produtos com um olhar externo trazido pelas análises da RNLVISA.	
Membros da comunidade acadêmica	Acesso a dados mais robustos de controle de qualidade dos produtos com um olhar externo trazido pelas análises da RNLVISA.	
Setor produtivo	Dar previsibilidade ao setor para envio e guarda de amostras para o monitoramento analítico. Verificação e comparação dos resultados do controle de qualidade dos outros produtos disponibilizados no mercado.	
Empresas importadoras e distribuidoras	Verificação e comparação dos resultados do controle de qualidade dos outros produtos disponibilizados no mercado.	
Anvisa	Aprimoramento do monitoramento analítico pós-mercado com a realização de análises pela RNLVISA ou credenciados.	

	Facilita a disponibilização e encaminhamento de amostras desses produtos para análises legais de qualidade, quando necessário.	
Órgãos locais de vigilância sanitária	Aprimoramento do monitoramento analítico pós-mercado com a realização de análises pela RNLVISA ou credenciados.	

d) *Manter a estratégia e dar maior clareza aos requisitos sem alteração do mérito (ex.: art. 67, sobre a exigência para o envio dos resultados analíticos para todo lote fabricado/importado de produtos com AS, incluindo os resultados “não conforme”)*

Grupos impactados	Principais impactos (+)	Principais impactos (-)
Setor produtivo	Melhor clareza sobre a necessidade do envio dos laudos analíticos das empresas (para todos os lotes fabricados e/ou importados).	Carga administrativa para o envio dos laudos para Anvisa.
Empresas importadoras e distribuidoras	Melhor clareza sobre a necessidade do envio dos laudos analíticos das empresas (para todos os lotes fabricados e/ou importados).	Carga administrativa para o envio dos laudos para Anvisa.
Anvisa	Maior controle sobre os produtos fabricados/ importados.	Carga administrativa para recebimento e divulgação dos resultados da empresa.

Aspectos específicos da RDC nº 327/2019 relacionados à qualidade e à segurança dos produtos de Cannabis

Limite de THC e critérios relacionados (art. 4º)

a) *Manutenção do texto normativo atual (status quo)*

Grupos impactados	Principais impactos (+)	Principais impactos (-)
Pacientes e Associações de pacientes, e seus familiares	Manutenção do uso do mesmo produto, nos casos de uso contínuo, sem necessidade de substituir por outro com teor adequado de THC.	Incerteza quanto ao teor de TCH no produto acabado. Manutenção de informação equivocada. Pouca variedade de produtos.
Médicos e seus Conselhos de Classe		Incerteza quanto ao teor de TCH no produto acabado. Manutenção de informação equivocada. Pouca variedade de produtos.
Farmacêuticos e seus Conselhos de Classe		Incerteza quanto ao teor de TCH no produto acabado. Manutenção de informação equivocada.
Membros da comunidade acadêmica		Incerteza quanto ao produto em estudo.
Setor produtivo	Manutenção do processo de fabricação.	
Empresas importadoras e distribuidoras	Manutenção dos procedimentos quanto ao fornecedor.	
Laboratórios (terceirizados) da rede REBLAS	Manutenção dos procedimentos metodológicos.	
Laboratórios públicos de controle de qualidade	Manutenção dos procedimentos metodológicos.	
Anvisa	Manutenção de procedimentos administrativos e de análise técnica.	Incerteza quanto à segurança. Orientação imprecisa para a sociedade.

- b) *Manutenção do limite já estabelecido na norma atual (0,2%), com revisão do texto normativo para dar maior clareza à necessidade de considerar o limite em relação ao quantitativo do ativo presente no produto, e revisão dos critérios aplicáveis à prescrição dos produtos contendo THC acima desse limite e à restrição de uso por faixa etária*

Grupos impactados	Principais impactos (+)	Principais impactos (-)
Pacientes e Associações de pacientes, e seus familiares	<p>Maior segurança em relação à composição do produto.</p> <p>Ampliação de possibilidades de uso de produtos com THC > 0,2%.</p>	
Médicos e seus Conselhos de Classe	<p>Maior segurança para prescrição.</p> <p>Maior clareza quanto à composição do produto e orientações a pacientes.</p> <p>Ampliação de possibilidades de indicação de produtos contendo THC > 0,2%.</p>	Necessidade de atualização profissional.
Farmacêuticos e seus Conselhos de Classe	<p>Maior clareza quanto à composição do produto e orientações a pacientes.</p>	Necessidade de capacitação/atualização profissional.
Membros da comunidade acadêmica	<p>Maior clareza quanto à composição do produto.</p> <p>Maior padronização de produtos existentes, podendo facilitar comparações entre estes.</p>	
Setor produtivo	<p>Maior clareza quanto aos critérios aplicáveis aos produtos em função das concentrações do THC.</p>	<p>Necessidade de adequação dos produtos.</p> <p>Limitações de uso de produtos com THC > 0,2% em função das novas restrições definidas (ex.: faixa etária).</p>

Empresas importadoras e distribuidoras		Verificação do fabricante quanto ao atendimento do teor.
Laboratórios (terceirizados) da rede REBLAS		Necessidade de adequação de procedimentos.
Laboratórios públicos de controle de qualidade		Necessidade de adequação de procedimentos.
Anvisa	Melhores orientações aos agentes. Segurança da população.	
Ministério da Saúde	Segurança do paciente.	

Vias de administração (art. 10)

a) Manutenção do texto normativo atual (status quo)

Grupos impactados	Principais impactos (+)	Principais impactos (-)
Pacientes e Associações de pacientes, e seus familiares	Menor probabilidade de exposição a riscos associados a vias de administração. Evitar desvios em relação ao uso racional, considerando a correlação entre as vias de administração previstas e as evidências científicas disponíveis.	Menos opções de produtos em formas farmacêuticas diversas.
Médicos e seus Conselhos de Classe	Menor probabilidade de exposição dos pacientes a riscos associados a vias de administração.	Menos opções de produtos em formas farmacêuticas diversas.

	Evitar desvios em relação ao uso racional, considerando a correlação entre as vias de administração previstas e as evidências científicas disponíveis.	
Setor produtivo		Limitação da diversidade de produtos que podem ser autorizados.
Empresas importadoras e distribuidoras		Limitação da diversidade de produtos que podem ser autorizados.
Laboratórios (terceirizados) da rede REBLAS	Desenvolvimento padronizado de métodos para as vias de administração já previstas.	
Laboratórios públicos de controle de qualidade	Desenvolvimento padronizado de métodos para as vias de administração já previstas.	
Anvisa	Menor probabilidade de exposição de pacientes a riscos associados a vias de administração.	Considerando as definições de via nasal e inalatória, manter a falta de clareza do texto normativo, podendo gerar interpretações equivocadas.

b) Reformulação do artigo como lista negativa, com exclusão das vias parenteral e oftálmica

Grupos impactados	Principais impactos (+)	Principais impactos (-)
Pacientes e Associações de pacientes, e seus familiares	Aumentar a diversidade de produtos disponíveis.	Maior probabilidade de desvios em relação ao uso racional, considerando a inclusão de outras vias de administração para as quais a extrapolação dos dados de eficácia existentes pode não ser possível.

	Possibilidade de usos não contemplados nas vias já previstas, sem incremento significativo de risco.	Possibilidade maior de exposição a produtos com perfil de risco desfavorável.
Médicos e seus Conselhos de Classe	<p>Aumentar a diversidade de produtos disponíveis.</p> <p>Possibilidade de usos não contemplados nas vias já previstas, sem incremento significativo de risco.</p>	<p>Possibilidade maior de exposição dos pacientes a produtos com perfil de risco desfavorável.</p> <p>Maior probabilidade de desvios em relação ao uso racional, considerando a inclusão de outras vias de administração para as quais a extrapolação dos dados de eficácia existentes pode não ser possível.</p> <p>Riscos de assumir responsabilidades pela indicação de produtos sem um nível de evidência suficiente de eficácia e segurança.</p>
Setor produtivo	Mais opções de produtos passíveis de AS.	
Empresas importadoras e distribuidoras	Mais opções de produtos passíveis de AS.	
Laboratórios (terceirizados) da rede REBLAS		Necessidade de desenvolvimento de metodologias específicas para formas farmacêuticas distintas.
Laboratórios públicos de controle de qualidade		Necessidade de desenvolvimento de metodologias específicas para formas farmacêuticas distintas.
Anvisa	Melhor qualificação das vias de administração permitidas.	Possibilidade de recebimento de grande volume de pedidos de AS para produtos sem racionalidade científica adequada e com perfil de risco não definido.

c) *Inclusão da possibilidade de autorização de produtos para uso tópico (via dermatológica) e pelas vias sublingual e/ou bucal (lista positiva), e adequar a redação do artigo para refletir a diferenciação entre as vias nasal e inalatória*

Grupos impactados	Principais impactos (+)	Principais impactos (-)
Pacientes e Associações de pacientes, e seus familiares	Aumentar a diversidade de produtos disponíveis. Possibilidade de usos não contemplados nas vias já previstas, sem incremento significativo de risco.	Maior probabilidade de desvios em relação ao uso racional, considerando a inclusão de outras vias de administração para as quais a extrapolação dos dados de eficácia existentes pode não ser possível.
Médicos e seus Conselhos de Classe	Aumentar a diversidade de produtos disponíveis. Possibilidade de usos não contemplados nas vias já previstas, sem incremento significativo de risco.	Maior probabilidade de desvios em relação ao uso racional, considerando a inclusão de outras vias de administração para as quais a extrapolação dos dados de eficácia existentes pode não ser possível.
Setor produtivo	Mais opções de produtos passíveis de AS.	
Empresas importadoras e distribuidoras	Mais opções de produtos passíveis de AS.	
Laboratórios (terceirizados) da rede REBLAS		Necessidade de desenvolvimento de metodologias específicas para formas farmacêuticas distintas.
Laboratórios públicos de controle de qualidade		Necessidade de desenvolvimento de metodologias específicas para formas farmacêuticas distintas.
Anvisa	Melhor qualificação das vias de administração permitidas.	

Racionais técnicos de desenvolvimento e formulação dos produtos (art. 19)

a) *Manutenção do texto normativo atual (status quo)*

Grupos impactados	Principais impactos (+)	Principais impactos (-)
Setor produtivo		Manutenção da falta de clareza do texto normativo, podendo gerar interpretações equivocadas. Maior probabilidade de recebimento de exigências, refletindo em maior tempo até a aprovação da AS. Menor segurança jurídica.
Empresas importadoras e distribuidoras		Manutenção da falta de clareza do texto normativo, podendo gerar interpretações equivocadas (para detentoras da AS). Maior probabilidade de recebimento de exigências, refletindo em maior tempo até a aprovação da AS (para detentoras da AS). Menor segurança jurídica.
Anvisa		Recebimento de informações incompletas, não padronizadas, sem fundamentação técnico-científica, que não agregam à análise técnica. Aumento do tempo necessário para as análises técnicas devido à necessidade de exarar exigências.

		<p>Necessidade de atendimento de demandas por esclarecimentos, dada a falta de clareza do texto normativo.</p> <p>Manutenção da falta de clareza do texto normativo, podendo gerar interpretações equivocadas.</p> <p>Incerteza na análise técnica em relação ao perfil de segurança dos produtos aprovados, dada a insuficiência das informações técnicas apresentadas.</p>
--	--	--

b) Revisão do texto normativo atual para dar maior clareza aos requisitos relacionados à qualidade e à segurança dos produtos de Cannabis

Grupos impactados	Principais impactos (+)	Principais impactos (-)
Setor produtivo	<p>Maior clareza dos requisitos técnicos aplicáveis.</p> <p>Menor probabilidade de recebimento de questionamentos via exigência técnica pela apresentação de documentação completa na petição inicial.</p> <p>Maior segurança jurídica.</p>	
Empresas importadoras e distribuidoras	<p>Maior clareza dos requisitos técnicos aplicáveis (para detentores da AS).</p> <p>Menor probabilidade de recebimento de questionamentos via exigência técnica pela apresentação de documentação completa na petição inicial detentores da AS).</p> <p>Maior segurança jurídica.</p>	

Anvisa	<p>Recebimento de informações com melhor fundamentação técnico-científica, que possam contribuir com a análise técnica.</p> <p>Menor tempo necessário para as análises técnicas devido à possibilidade de redução de exigências.</p> <p>Menor número de demandas por esclarecimentos relacionados ao texto normativo.</p> <p>Maior clareza do texto normativo, evitando interpretações equivocadas.</p> <p>Maior segurança na análise dos produtos, dada a melhor qualidade das informações apresentadas.</p>	
--------	---	--

Requisitos referentes às atividades de dispensação

- a) *Manutenção do status quo (receituário do tipo A – NRA – para produtos contendo concentrações de THC > 0,2%; receituário do tipo B – NRB – para os produtos com THC ≤ 0,2%)*

Grupos impactados	Principais impactos (+)	Principais impactos (-)
Pacientes e Associações de pacientes e seus familiares	Será visto com bons olhos por médicos que têm maiores restrições à prescrição de formulações que contenham THC, ou mesmo que tenham maiores reservas quanto ao CBD.	

	<p>Menor risco de uso indevido.</p> <p>Fortalece o acesso somente aos casos necessários.</p>	<p>Manutenção da restrição ao acesso a produtos que não tem efeito psicotrópico (quando THC \leq 0,2%)³.</p> <p>Dificuldade de acesso aos produtos pela restrição dos receituários.</p> <p>Dificuldade de acesso para pacientes, de forma geral.</p>
Médicos e seus Conselhos de Classe	<p>Maior facilidade em justificar o uso racional dos produtos.</p> <p>Será visto com bons olhos por médicos que têm maiores restrições à prescrição de formulações que contenham THC, ou mesmo que tenham maiores reservas quanto ao CBD.</p> <p>Médicos mais conservadores e que desconhecem o assunto preferem a manutenção do status atual.</p> <p>Maior percepção do risco associado.</p>	<p>Dificuldade de obtenção dos receituários junto ao órgão local de vigilância sanitária.</p> <p>Manutenção de restrição para prescrição de produtos que não têm efeito psicotrópico.</p> <p>Para o grupo dos prescritores que defendem menor rigor na prescrição de canabinoides, essa manutenção será vista como negativa, tanto para os extratos acima como abaixo de 0,2% de THC.</p>
Farmacêuticos e seus Conselhos de Classe	<p>A manutenção dos extratos em prescrições controladas tende a ser vista de forma positiva pelo Conselho de Classe, sob a perspectiva da necessidade do envolvimento do farmacêutico em algum momento do processo.</p> <p>Percepção de maior controle na dispensação dos produtos.</p>	

³ O acesso segue sendo possível com a manutenção dos tipos de Notificação de Receita atuais, mesmo que possua mais etapas para a sua disponibilização pelo órgão local de vigilância sanitária responsável e regras mais estritas de dispensação. Entende-se ainda que é viável a realização de ações de educação e esclarecimento de profissionais prescritores, acerca das formas de obtenção das Notificações de Receita.

	Participação mais ativa do farmacêutico na dispensação de produtos controlados. Valorização profissional.	
Setor produtivo	Não há necessidade de adaptações a novas regras.	Percepção pelo setor de maior dificuldade para venda de seus produtos. Reclamação pela diferença em relação a outros países que vendem livremente produtos com THC ≤ 0,2 ou 0,3% ⁴ . Percepção de que as restrições existentes prejudicam o desenvolvimento do setor
Anvisa	Exigência mais coerente à prescrição do medicamento registrado. Menor risco de desvios.	Cobrança por regulamentação de NRA e NRB eletrônicas que não deve acontecer no curto prazo ⁵ .

⁴ Independente das concentrações do THC, de questões genéticas da planta, efeitos psicotrópicos e potencial de causar ou não dependência, a planta Cannabis e seus derivados estão sujeitos aos controles internacional e nacional, não havendo exceções no arcabouço legal brasileiro. Além disso, as convenções internacionais sobre o tema e a Lei 11.343, de 2006, restringem explicitamente a possibilidade de utilização de Cannabis e derivados somente às finalidades médica e científica. No que se refere à finalidade comercial, a Convenção de 1961 estabelece no art. 28 que não se aplicará ao cultivo da planta de Cannabis destinado exclusivamente para fins industriais (fibra e semente) ou hortícolas. Assim, entende a ONU que apenas as fibras e sementes destinadas a fins industriais estão excluídas dos controles de tais Convenções, mantendo resinas, extratos e tinturas (componentes que possuem canabinoides) sujeitos aos controles. Este entendimento foi também ratificado pela Comissão de Entorpecentes da ONU que, em 2021, decidiu não aprovar a recomendação do Comitê de Especialistas em Dependência de Drogas da Organização Mundial da Saúde (*Expert Committee on Drug Dependence/World Health Organization – ECDD/WHO*) de excluir do controle internacional preparações de Cannabis contendo predominantemente canabidiol e não mais que 0,2% de Δ^9 -THC. Com isso, embora alguns países venham estabelecendo mormente mediante alteração de suas leis que o cânhamo compreende, além das fibras e sementes de Cannabis, as resinas, extratos e tinturas (canabinoides) com limites de teores de THC previamente estabelecidos (geralmente 0,2%, 0,3% ou até 1% de THC), tal entendimento não encontra amparo no arcabouço legislativo internacional.

⁵ Existe projeto em andamento para a viabilização da prescrição.

Órgãos locais de vigilância sanitária	Menor risco de situações de irregularidade.	Revisamos e entendemos que isso não representa um ponto negativo. Revisamos e entendemos que isso não representa um ponto negativo. Maior trabalho de emissão de receituário ⁶ .
Poder judiciário		As dificuldades de acesso podem aumentar a busca pelo poder judiciário. A restrição a NRA e, especialmente, NRB, pode ser considerada negativa quanto à melhoria do acesso.
Poder legislativo		A manutenção das restrições pode facilitar a manutenção de discussão de Projetos de Lei para facilitar o acesso. A restrição a NRA e, especialmente, NRB, pode ser considerada negativa quanto à melhoria do acesso <small>Erro! Indicador não definido.</small>

b) *Manutenção do receituário do tipo A (NRA) para produtos contendo concentrações de THC > 0,2% e alteração do tipo de receituário para os produtos contendo THC ≤ 0,2%, adotando receituário de controle especial (RCE)*

Grupos impactados	Principais impactos (+)	Principais impactos (-)
	Facilidade de acesso.	Menor controle sobre o uso racional dos produtos ⁷ .

⁶ É viável, pois esses procedimentos já são adotados pelo órgão de vigilância sanitária em sua rotina de trabalho.

⁷ Ainda permanece o controle de dispensação da portaria 344/98, porém mais brando do que o existente para as notificações de receita.

Pacientes e Associações de pacientes, e seus familiares		Falsa percepção de que se trata de produtos sem risco de uso ⁸ .
Médicos e seus Conselhos de Classe	Facilidade de acesso aos receituários.	Menor controle sobre o uso racional dos produtos ⁷ . Aumento na percepção do risco consumo de produtos que não passaram por estudos clínicos ⁸ . Falsa percepção de que se trata de produtos sem risco de uso ⁸ .
Farmacêuticos e seus Conselhos de Classe		Necessidade de adaptação/atualização profissional para acompanhar as mudanças ⁸ .
Membros da comunidade acadêmica	Coerência com relação aos critérios técnicos estabelecidos para a definição dos controles especiais.	Diminuição na percepção do risco no consumo de produtos que não passaram por estudos clínicos ⁹ .
Setor produtivo	Possível aumento das vendas com a simplificação do acesso.	Necessidade de adequações/adaptações aos novos critérios ¹⁰ .
Empresas importadoras e distribuidoras	Possível aumento das vendas com a simplificação do acesso.	11

⁸ A viabilidade é verificada na permanência do controle de dispensação da portaria 344/98, que pode ser melhor esclarecida junto ao grupo em questão, incluindo quanto aos riscos associados ao uso desses produtos.

⁹ Entende-se que esse impacto pode ser mitigado por meio da realização de ações de educação e esclarecimento de profissionais prescritores, pacientes e população em geral, acerca dos riscos associados ao uso desses produtos, conforme as informações disponíveis.

¹⁰ Os procedimentos para alteração de bula e rotulagem estão previstos em norma específica.

¹¹ Não há impactos negativos, pois não há mudança na classificação das substâncias, matérias-primas e produtos na Portaria SVS/MS nº 344 de 1998.

Laboratórios públicos de controle de qualidade		<p>Maior probabilidade de encontrar produtos desviados - em situação irregular - enviados para análise laboratorial.</p>
Anvisa		<p>Possível aumento na necessidade de monitoramento do uso dos produtos (farmacovigilância).</p> <p>Possível aumento na necessidade de fiscalização de produtos (importação e pós-registro).</p> <p>Mesmo os produtos com concentração de THC \leq 0,2% estão sujeitos à Convenção Internacional - risco de questionamentos da ONU¹².</p> <p>Maior risco de desvios¹³.</p>
Órgãos locais de vigilância sanitária	Redução no trabalho de confecção de receitas	<p>Possível aumento na fiscalização de farmácias de manipulação¹⁴.</p> <p>Possível aumento na fiscalização de produto¹⁴.</p>

Monitoramento de produtos de Cannabis

a) Manutenção do texto normativo atual (status quo)

¹² O produto continuará sujeito a controle especial, com a possibilidade de justificar eventuais questionamentos da ONU.

¹³ O produto continuará sujeito a controle especial. Entende-se ainda que é viável a realização de ações junto aos órgãos responsáveis pela fiscalização para a promoção de atividades que visem ao fortalecimento do controle e monitoramento.

¹⁴ Podem ser realizados projetos de cooperação e capacitação junto aos órgãos de vigilância sanitária.

Grupos impactados	Principais impactos (+)	Principais impactos (-)
Setor produtivo		Não consegue identificar, nas normas de farmacovigilância, o que realmente se aplica aos produtos de Cannabis.
Anvisa		Recebimento de documentos precários, sem informação relevante.

b) *Manutenção do status quo com definição de requisitos e campanha de notificação no Vigimed*

Grupos impactados	Principais impactos (+)	Principais impactos (-)
Pacientes e Associações de pacientes, e seus familiares	Maior percepção de que os produtos estão sendo monitorados.	
Médicos e seus Conselhos de Classe	Orientação para notificar com mais qualidade.	
Farmacêuticos e seus Conselhos de Classe	Orientação para notificar com mais qualidade.	
Setor produtivo	Previsibilidade: identificação do que se aplica aos produtos de Cannabis no âmbito da farmacovigilância.	Maior exigência.
Anvisa	Recebimento de documentos mais qualificados. Maior qualidade de notificações.	

c) *Manutenção do status quo e criação de outro canal de notificação*

Grupos impactados	Principais impactos (+)	Principais impactos (-)
Pacientes e Associações de pacientes, e seus familiares	Maior percepção de que os produtos estão sendo monitorados.	Dúvida sobre canal mais adequado.
Médicos e seus Conselhos de Classe	Notificação com mais qualidade.	Dúvida sobre canal mais adequado.
Farmacêuticos e seus Conselhos de Classe	Notificação com mais qualidade.	Dúvida sobre canal mais adequado.
Setor produtivo		Excesso de burocracia.
Anvisa	Maior qualidade na notificação para análise de causalidade.	Perda de dados para envio à OMS. Falta de padronização nas notificações.

Requisitos referentes às atividades de manipulação

a) *Manutenção da proibição da atividade de manipulação de produtos de Cannabis (status quo)*

Grupos impactados	Principais impactos (+)	Principais impactos (-)
Pacientes e Associações de pacientes, e seus familiares	Maior garantia de segurança devido à padronização dos produtos industrializados, que têm a composição quali-quantitativa de canabinoides caracterizada lote a lote.	Limitação das opções de produtos no mercado.

Médicos e seus Conselhos de Classe	<p>Maior garantia de segurança e previsibilidade dos efeitos terapêuticos devido à padronização dos produtos industrializados que têm a composição quali-quantitativa de canabinoides caracterizada lote a lote.</p> <p>Prescrição padronizada dos produtos industrializados, que têm a composição quali-quantitativa de canabinoides conhecida.</p>	Limitação das opções de produtos no mercado.
Farmacêuticos e seus Conselhos de Classe	<p>Maior previsibilidade dos efeitos terapêuticos devido à padronização dos produtos industrializados, que têm a composição quali-quantitativa de canabinoides caracterizada lote a lote, o que dá maior suporte à atividade de dispensação.</p>	Limitação da atuação na manipulação de produtos de Cannabis.
Setor produtivo	<p>Para as indústrias, manutenção da isonomia no que diz respeito aos critérios aplicáveis aos produtos e seus fabricantes.</p>	
Empresas importadoras e distribuidoras	<p>Para as indústrias, manutenção da isonomia no que diz respeito aos critérios aplicáveis aos produtos e seus fabricantes.</p>	
Laboratórios (terceirizados) da rede REBLAS	<p>Padronização dos métodos analíticos e especificações aplicáveis aos produtos industrializados.</p>	Limitação de mercado de atuação pela ausência de demanda de análises de produtos manipulados.
Laboratórios públicos de controle de qualidade	<p>Padronização dos métodos analíticos e especificações aplicáveis aos produtos industrializados.</p>	

	Viabilidade de manutenção dos programas de monitoramento analítico.	
Anvisa	Maior garantia de segurança e previsibilidade dos efeitos terapêuticos devido à padronização dos produtos industrializados que têm a composição quali-quantitativa de canabinoides caracterizada lote a lote.	<p>Demandas externas pela liberação da atividade.</p> <p>Demandas judiciais questionando a proibição atualmente expressa em norma.</p>
Órgãos locais de vigilância sanitária	<p>Maior garantia de segurança e previsibilidade dos efeitos terapêuticos devido à padronização dos produtos industrializados que têm a composição quali-quantitativa de canabinoides caracterizada lote a lote.</p> <p>Demanda limitada por atividades de fiscalização da manipulação de produtos de Cannabis.</p>	<p>Demandas judiciais questionando a proibição atualmente expressa em norma.</p> <p>Falta de critérios específicos e ferramentas adequadas para fiscalização dessa atividade quando autorizada judicialmente.</p>
Poder judiciário		Demandas judiciais para autorização da atividade.

b) *Permissão da atividade de manipulação com a condicionante de que os produtos contenham como insumo farmacêutico ativo apenas o fitofármaco canabidiol purificado*

Grupos impactados	Principais impactos (+)	Principais impactos (-)
Pacientes e Associações de pacientes, e seus familiares	Ampliação das opções de produtos disponíveis no mercado em relação à alternativa a (<i>status quo</i>).	Requisitos de controle da qualidade menos rigorosos em relação aos produtos industrializados.

	<p>Restrição do escopo da atividade de manipulação a matrizes simples, com substância ativa isolada, o que viabiliza o estabelecimento de controles e a padronização dos produtos obtidos.</p> <p>Limitação dos riscos ao paciente em relação à alternativa c, devido à restrição da atividade de manipulação a produtos contendo CBD, que tem um perfil de segurança bem estabelecido.</p> <p>Maior uniformidade dos produtos manipulados em relação à alternativa c.</p>	
		Possibilidade de problemas de reprodutibilidade e estabilidade dos produtos.
Médicos e seus Conselhos de Classe	Ampliação das opções de produtos disponíveis no mercado em relação à alternativa a (<i>status quo</i>).	Possibilidade de problemas de reprodutibilidade e estabilidade dos produtos.
	Previsibilidade de efeitos terapêuticos dos produtos manipulados, dadas as características conhecidas do insumo ativo (CBD purificado) e a maior viabilidade de padronização dos produtos em comparação com a alternativa c, facilitando a prescrição e o acompanhamento do paciente.	Requisitos de controle da qualidade menos rigorosos em relação aos produtos industrializados.
		Possíveis dificuldades no acompanhamento dos pacientes no que tange ao tratamento dos relatos de eventos adversos.
Farmacêuticos e seus Conselhos de Classe	Viabilização da atividade de manipulação.	<p>Possíveis dificuldades ao lidar com controles do receituário e escrituração dada a particularidade desse tipo de produto.</p> <p>Necessidade de capacitação técnica/adequações.</p>
Setor produtivo		Redução da isonomia no que diz respeito aos critérios aplicáveis aos produtos e seus fabricantes, em comparação com a alternativa a (<i>status quo</i>).

Empresas importadoras e distribuidoras		Redução da isonomia no que diz respeito aos critérios aplicáveis aos produtos e seus fabricantes, em comparação com a alternativa a (<i>status quo</i>).
Laboratórios (terceirizados) da rede REBLAS	Possibilidade de ampliação do mercado de atuação com novas demandas pelas análises de produtos manipulados.	Necessidade de estrutura adequada para atendimento da demanda.
	O processo de desenvolvimento analítico tende a ser mais simples se comparado ao que seria necessário para atender aos produtos contemplados na alternativa c.	Necessidade de adaptação de métodos analíticos para contemplar a diversidade dos produtos manipulados.
Laboratórios públicos de controle de qualidade	O processo de desenvolvimento analítico tende a ser mais simples se comparado ao que seria necessário para atender aos produtos contemplados na alternativa c.	Necessidade de adaptação de métodos analíticos para contemplar a diversidade dos produtos manipulados. Dificuldade de inclusão dos produtos manipulados em programas de monitoramento analítico pós-mercado.
Anvisa	Tendência de diminuição do volume de demandas judiciais por liberação da atividade de manipulação (em comparação com a alternativa a). Maior controle quanto à segurança dos produtos manipulados em relação à alternativa c devido à restrição dessa atividade aos produtos contendo CBD purificado.	Maior demanda por parte de órgãos locais de vigilância sanitária no que diz respeito ao acompanhamento das atividades de manipulação e apoio a inspeções. Possibilidade de aumento da carga de trabalho por demandas resultantes da liberação da atividade com a publicação da RDC revisada. Necessidade do monitoramento dos desfechos da liberação da atividade com a publicação da RDC revisada.

		Necessidade de atualização do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998, para harmonização com a nova normativa.
Órgãos locais de vigilância sanitária	Definição de critérios mínimos e possibilidade de estabelecer ferramentas para fiscalização da atividade de manipulação de produtos de Cannabis.	Aumento das demandas por fiscalização da atividade de manipulação de produtos de Cannabis.
Poder judiciário	Tendência de diminuição do volume de demandas judiciais por liberação da atividade de manipulação (em comparação com a alternativa a).	

c) *Permissão da atividade de manipulação com o uso de insumos ativos registrados*

Grupos impactados	Principais impactos (+)	Principais impactos (-)
Pacientes e Associações de pacientes, e seus familiares	Maior diversidade de produtos disponíveis.	<p>Risco de percepções distorcidas em relação às formulações manipuladas devido ao acesso a informações não confiáveis.</p> <p>Possibilidade de problemas de reprodutibilidade e estabilidade dos produtos.</p> <p>Insuficiência de informações relacionadas às características dos produtos manipulados.</p> <p>Possibilidade de haver produtos com perfil de segurança menos conhecido se comparados aos produtos contemplados pela alternativa b.</p>
Médicos e seus Conselhos de Classe	Maior diversidade de produtos disponíveis.	Dificuldades relacionadas à prescrição por conta da falta de uniformidade entre os produtos e à insuficiência de informações referentes às características destes.

		<p>Menor previsibilidade dos efeitos terapêuticos, especialmente para os produtos que não têm a sua composição bem caracterizada e padronizada.</p> <p>Possibilidade de haver produtos com perfil de segurança menos conhecido se comparados aos produtos contemplados pela alternativa b.</p>
Farmacêuticos e seus Conselhos de Classe	<p>Viabilização da atividade de manipulação.</p> <p>Maior diversidade de produtos disponíveis.</p>	<p>Possíveis dificuldades ao lidar com controles do receituário e escrituração dada a particularidade desse tipo de produto.</p> <p>Necessidade de capacitação técnica/adequações.</p>
Setor produtivo		Falta de isonomia no que diz respeito aos critérios aplicáveis aos produtos e seus fabricantes.
Empresas importadoras e distribuidoras		Falta de isonomia no que diz respeito aos critérios aplicáveis aos produtos e seus fabricantes.
Laboratórios (terceirizados) da rede REBLAS	Possibilidade de ampliação do mercado de atuação com novas demandas pelas análises de produtos manipulados..	<p>Necessidade de estrutura adequada para atendimento da demanda.</p> <p>Necessidade de adaptação de métodos analíticos para contemplar a diversidade dos produtos manipulados.</p>
Laboratórios públicos de controle de qualidade		<p>Necessidade de adaptação de métodos analíticos para contemplar a diversidade dos produtos manipulados.</p> <p>Dificuldade de inclusão dos produtos manipulados em programas de monitoramento analítico pós-mercado.</p>

<p>Anvisa</p>	<p>Tendência de diminuição do volume de demandas judiciais por liberação da atividade de manipulação (em comparação com a alternativa a.</p>	<p>Possibilidade de exposição da população a produtos manipulados que não possuem um perfil de risco/benefício favorável. Inviabilidade de avaliação adequada de informações sobre evidências de segurança e eficácia dos IFAs utilizados na formulação dos produtos manipulados. Maior demanda por parte de órgãos locais de vigilância sanitária no que diz respeito ao acompanhamento das atividades de manipulação e apoio a inspeções. Possibilidade de aumento da carga de trabalho por demandas resultantes da liberação da atividade com a publicação da RDC revisada. Necessidade do monitoramento dos desfechos da liberação da atividade com a publicação da RDC revisada. Necessidade de atualização do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998, para harmonização com a nova normativa.</p>
<p>Órgãos locais de vigilância sanitária</p>	<p>Definição de critérios mínimos e possibilidade de estabelecer ferramentas para fiscalização da atividade de manipulação de produtos de Cannabis.</p>	<p>Aumento das demandas por fiscalização da atividade de manipulação de produtos de Cannabis. Necessidade de capacitação. Possibilidade de haver necessidade de complementação ou suplementação das normas federais, a depender das realidades locais. Maior complexidade das atividades de inspeção em comparação com a alternativa b devido à menor uniformidade dos produtos manipulados.</p>

Poder judiciário	Tendência de diminuição do volume de demandas judiciais por liberação da atividade de manipulação (em comparação com a alternativa a.	
------------------	---	--

X. Comparação de Alternativas

A comparação das alternativas regulatórias apresentada na presente seção consta nos quadros a seguir. As informações apresentadas são embasadas em discussões conduzidas durante Oficinas temáticas mediadas pela COAIR, com a participação de representantes das diferentes áreas da Anvisa envolvidas com o tema (GMESP, GPCON, GGFIS, GELAS, GGPAF e GFARM), bem como em discussões internas das referidas áreas. Para comparação das alternativas, foi utilizado método qualitativo. Inicialmente, foram definidos critérios específicos para cada um dos temas que podem nortear a comparação das alternativas relacionadas. Em seguida, as comparações das alternativas foram conduzidas considerando os resultados esperados em termos de custos e benefícios para cada um dos critérios previamente definidos, tendo como referência o cenário atual (*status quo*).

A escolha de metodologia qualitativa, nesse caso, é justificável com base nas características do tema regulatório em discussão e das alternativas levantadas, que dificultam consideravelmente a utilização de métodos quantitativos. Cabe ressaltar que todas as metodologias quantitativas elencadas no [Decreto nº 10.411, de 30 de junho de 2020](#) fazem referência a impactos econômicos. Nesse sentido, a realização de comparação de alternativas baseadas nesse tipo de critério no presente processo de AIR seria extremamente complexa pela ausência de informações suficientes para subsidiar a metrificação assertiva de impactos econômicos das alternativas. Além disso, entendeu-se, ao longo das discussões conjuntas entre as áreas técnicas, que tal opção não seria a mais adequada, pois traria uma visão reducionista de um tema complexo, com ampla diversidade de impactos sobre diversos atores envolvidos (*vide* seções “Identificação do Problema Regulatório” e “Exposição de Possíveis Impactos das Alternativas Identificadas”), dando ênfase apenas a um conjunto limitado de fatores, relacionados principalmente aos aspectos econômicos, o que não refletiria adequadamente a realidade, tampouco agregaria subsídios ao processo de tomada de decisão. Ainda, a definição de indicadores ou atributos metrificáveis, ainda que relacionados a outros aspectos que não os impactos econômicos, é muitas vezes inviável pela natureza dos temas e dos critérios considerados mais relevantes para comparação das alternativas.

Cabe ainda mencionar que o referido Decreto prevê a possibilidade de escolha de metodologia mais adequada para o tratamento do problema regulatório, dando margem à utilização de abordagens qualitativas quando estas forem consideradas apropriadas. Além disso, o [Guia nº 17 de 2021](#) da Anvisa, que trata das Análises de Impactos Regulatórios, também prevê a aplicação de métodos qualitativos para comparação das alternativas, principalmente nos casos em que seja inviável a utilização de avaliações quantitativas ou nos quais a comparação das alternativas regulatórias tenha caráter descritivo. Nesse caso, o guia recomenda que a exposição dos impactos significativos (custos e benefícios) de cada alternativa seja a mais completa possível. Diante do exposto, as áreas técnicas envolvidas entenderam ser pertinente aplicar uma abordagem qualitativa no caso da presente AIR, com comparação descritiva das alternativas, sem prejuízos da clareza do presente Relatório e da transparência dos critérios utilizados nos processos de tomada de decisão.

Tema	Alternativa 1		Alternativa 2	
Prazo de validade da AS	Manutenção do prazo de validade estabelecido de 05 anos, sem renovação (<i>status quo</i>)		Manutenção do prazo de validade de 05 anos com possibilidade de renovação, com definição de condicionantes sobre os estudos clínicos a serem atendidas por parte das empresas	
Critério	Custos	Benefícios	Custos	Benefícios
Disponibilidade de produtos de Cannabis	Término da validade da AS antes da conclusão de estudos que tornassem possível o posterior registro dos produtos como medicamentos, resultando na saída dos produtos do mercado e consequente redução da diversidade de opções terapêuticas disponíveis aos pacientes e prescritores.	Não há	Não há	Maior probabilidade de conclusão de estudos clínicos com os produtos de Cannabis ainda durante o período de validade da AS (incluindo renovação), o que aumenta as chances de regularização destes como medicamentos e reduz os riscos de saída precoce do mercado.
Perspectivas de regularização posterior dos produtos de Cannabis como medicamentos	Baixa probabilidade de conclusão das etapas necessárias à caracterização dos perfis de segurança e eficácia dos produtos de Cannabis dentro do período de vigência da AS, reduzindo as perspectivas de regularização futura destes como medicamentos.	Não há	Não há	Incentivo à pesquisa clínica envolvendo produtos de Cannabis, considerando um prazo compatível com essas atividades, especialmente nos casos em que as empresas responsáveis buscam planejar os estudos para avaliação clínica desses produtos desde as fases

Efeitos sobre as atividades do setor produtivo

Insegurança em realizar os investimentos necessários para condução de ensaios clínicos, dado o prazo limitado de validade da AS, que pode ser insuficiente para reunir evidências de segurança e eficácia suficientes para a regularização futura do produto de Cannabis como medicamento.

Efeitos sobre a atuação da Anvisa e SNVS

Risco de um maior quantitativo de petições de novas AS por empresas buscando compensar a saída de produtos do mercado

Não há

Permanência no mercado por menor tempo de produtos sem avaliação de segurança e eficácia.

Necessidade de reunir evidências e elaborar documentação pertinente ao cumprimento das condicionantes estabelecidas em norma para a renovação da AS.

Maior demanda de trabalho relacionada à avaliação da documentação submetida para fins de solicitação das renovações de AS.

iniciais de desenvolvimento e/ou desde o início do período de validade da AS, contribuindo para a construção de uma base de conhecimentos científicos acerca dos perfis de segurança e eficácia dos produtos avaliados, o que traz mais subsídios para a atividade de prescrição.

Maior previsibilidade para o planejamento no médio e longo prazo dos estudos clínicos e maior prazo para reunião de evidências necessárias à regularização futura do produto de Cannabis como medicamento.

Incentivo à pesquisa clínica e, conseqüentemente, à construção de uma base de evidências que dão maior

devido ao vencimento dos prazos das respectivas AS; Maior risco de que os pacientes recorram a produtos não submetidos à avaliação da Anvisa, como alternativas aos produtos de Cannabis retirados do mercado por vencimento da AS, resultando em desafios relacionados ao monitoramento desse tipo de produto.

suporte às decisões das análises técnicas; Melhores condições de acompanhamento dos processos de desenvolvimento clínico dos produtos e de monitoramento destes no mercado durante um período maior.

Diante do exposto, entendeu-se que a alternativa 2, **“Manutenção do prazo de validade de 05 anos com possibilidade de renovação, com definição de condicionantes sobre os estudos clínicos a serem atendidas por parte das empresas”**, é a mais adequada para lidar com o cenário apresentado, com perspectivas importantes de favorecer a regularização futura dos produtos de Cannabis como medicamentos, incentivando a condução de pesquisas clínicas e contribuindo para a superação de lacunas acerca do conhecimento dos perfis de segurança e eficácia desses produtos, além de facilitar o acompanhamento dos seus processos de desenvolvimento clínico pela Anvisa. Importante destacar a relevância da adoção conjunta das medidas não normativas complementares já discutidas no presente Relatório (*vide* seção referente à descrição das alternativas) a fim de comunicar de forma clara os entendimentos da Agência quanto aos critérios e condições estipuladas para a renovação das AS, aumentando, assim, as chances de se alcançar os objetivos da atuação regulatória, de forma geral, e os potenciais benefícios da presente alternativa, de forma mais específica.

Tema	Alternativa 1		Alternativa 2		Alternativa 3		Alternativa 4	
Monitoramento analítico dos produtos de Cannabis	Manutenção do <i>status quo</i>		Definir novos requisitos na RDC com base na experiência do Programa de Monitoramento analítico de produtos de Cannabis em andamento		Excluir a Seção V do Capítulo V da RDC nº 327/2019		Manter a estratégia e dar maior clareza ao art. 67	
Critério	Custos	Benefícios	Custos	Benefícios	Custos	Benefícios	Custos	Benefícios
Abrangência do monitoramento pela RNLVISA dos Produtos de Cannabis autorizados/redução do risco sanitário	Necessidade de repasse financeiro para o laboratório oficial para manutenção do programa.	Produtos de Cannabis autorizados analisados, com relação à concentração de CBD e THC (mais comercializados ou relacionados a queixas técnicas e eventos adversos).	Não há	Não há	Não há	A exclusão do programa da norma não impede os laboratórios oficiais de realizar análises laboratoriais deste tipo de produto.	Necessidade de repasse financeiro para o laboratório oficial para manutenção do programa.	Maior clareza dos critérios definidos em norma. Não há diferença significativa em relação à alternativa 1.
Efeitos para o setor regulado	Carga administrativa (encaminhamento dos laudos de CQ).	Publicidade sobre os resultados de todos os lotes importados/fabricados pela empresa.	Necessidade de guarda e envio de amostras para as análises, em relação às concentrações de THC e CBD.	Previsibilidade sobre a guarda e envio de amostras para análises dos produtos de Cannabis, em relação às concentrações de THC e CBD.	Não há	A exclusão do programa da norma não impede os laboratórios oficiais de realizar análises laboratoriais deste tipo de produto.	Carga administrativa (encaminhamento dos laudos de CQ).	Maior clareza dos critérios definidos em norma. Não há diferença significativa em relação à alternativa 1.
Efeitos para a Anvisa	Carga administrativa	Não há	Não há	Aprimoramento para as ações de	Investimento na manutenção de	A exclusão do programa da	Carga administrativa	Maior clareza dos

(recepção e tratamento dos laudos de CQ e investigação, quando cabível) e Investimento para a manutenção de programa de monitoramento.

desenvolvimento do programa de monitoramento.

programa de monitoramento.

norma não impede a Anvisa estabelecer ou dar continuidade ao programa de monitoramento destes produtos.

(recepção e tratamento de laudos de CQ e investigação, quando cabível) e investimento para manutenção de programa de monitoramento.

critérios definidos em norma. Não há diferença significativa em relação à alternativa 1.

Como pode ser observado a partir das análises realizadas, há custos, sobretudo administrativos, para o encaminhamento, a recepção e o tratamento dos laudos de controle de qualidade de todos os lotes fabricados/importados de produtos de Cannabis e o investimento para a manutenção “contínua” de programa de monitoramento analítico, que não leva em consideração seleção de produtos com base em critério de risco sanitário. Os benefícios apontados nas alternativas 2 e 3 evidenciam a oportunidade de revisar os critérios para o monitoramento analítico para essa categoria de produtos visando dar maior racionalidade ao processo e reduzindo a carga administrativa para a Anvisa e setor regulado. Cabe destacar que a exclusão do programa da norma não impede a Anvisa de estabelecer ou dar continuidade ao programa de monitoramento desses produtos, enquanto este for prioritário para a Agência. Sendo assim, com fundamento na avaliação de risco, conclui-se que a junção das alternativas 2 e 3 **“Excluir a seção V do Capítulo V da RDC nº 327/2019” e “incluir novos requisitos na RDC com base na experiência do Programa de Monitoramento analítico de produtos de Cannabis em andamento”** é a mais adequada para o tema.

Tema	Alternativa 1		Alternativa 2	
Limites de THC e critérios relacionados	Manutenção do <i>status quo</i>		Manutenção do limite já estabelecido na norma atual (0,2%), com revisão do texto normativo para dar maior clareza à necessidade de considerar o limite em relação ao quantitativo do ativo presente no produto, e revisão dos critérios aplicáveis à prescrição dos produtos contendo THC acima desse limite e às restrições de uso para essa categoria	
Critério	Custos	Benefícios	Custos	Benefícios
Clareza das informações disponibilizadas aos pacientes, prescritores e demais agentes interessados	<p>Maior probabilidade de interpretações ambíguas do texto normativo, podendo levar a desvios do uso racional.</p>	Não há	Não há	<p>Maior confiança quanto às informações relacionadas às características dos produtos de Cannabis, principalmente em relação às concentrações de THC presentes, favorecendo uso racional. Definição de restrições de uso e condições de indicação mais apropriadas para os produtos contendo concentrações mais elevadas de THC, reduzindo riscos aos pacientes, principalmente de grupos mais vulneráveis.</p>
Risco sanitário	<p>Insuficiência das informações apresentadas no momento da solicitação da AS no que diz respeito à concentração de THC, o que dificulta fazer inferências em relação ao risco.</p>	Não há	Não há	

Efeitos sobre as atividades do setor produtivo

Não há

Manutenção de procedimentos quanto aos fornecedores, de processos produtivos e de outros aspectos que pudessem ser impactados por eventuais alterações do IFA.

Necessidade de adequação de aspectos que são impactados por eventuais alterações do IFA.

Maior clareza dos critérios definidos em norma.

Efeitos sobre a atuação da Anvisa

Informações recebidas por meio das solicitações da AS podem conter distorções no que diz respeito às concentrações de THC, o que prejudica a avaliação do perfil de segurança dos produtos pela Anvisa, podendo apresentar-se como risco potencial aos pacientes.

Não há

Não há

Recebimento de informações mais bem embasadas na ocasião da solicitação de AS no que diz respeito ao quantitativo de THC presente no produto, permitindo uma melhor estimativa do perfil de risco associado à exposição a esse canabinoide; Possibilidade de definição de critérios mais claros no texto normativo, favorecendo análises mais harmonizadas.

Padronização das características dos produtos

Falta de clareza em relação ao limite disposto em norma para a concentração de THC,

Não há

Possível necessidades de adequações de produtos já autorizados, conforme

Maior padronização de produtos existentes, podendo facilitar

disponibilizados à população

levando a interpretações ambíguas e, conseqüentemente, à falta de uniformidade dos produtos autorizados em relação a esse aspecto, o que prejudica o processo de prescrição e o monitoramento desses produtos, além de trazer riscos potenciais aos pacientes.

o entendimento que tenha sido adotado pela requerente em relação à definição das concentrações de THC.

comparações entre estes e favorecer estimativas de perfis de risco mais adequadas.

A partir da comparação das alternativas referentes ao tema, concluiu-se que a alternativa 2, **“Manutenção do limite já estabelecido na norma atual (0,2%), com revisão do texto normativo para dar maior clareza à necessidade de considerar o limite em relação ao quantitativo do ativo presente no produto, e revisão dos critérios aplicáveis à prescrição dos produtos contendo THC acima desse limite e às restrições de uso para essa categoria”**, seria a mais apropriada. As adequações propostas na referida alternativa têm o potencial de dar maior clareza ao texto normativo e favorecer a adoção de critérios mais uniformes e harmonizados para os produtos autorizados, com definição mais clara do quantitativo de THC e indicação de restrições para grupos populacionais potencialmente mais sensíveis aos efeitos indesejáveis desse canabinoide, o que fornece subsídios importantes para o processo de avaliação da relação benefício-risco pelo profissional prescritor e proporciona melhor controle de riscos associados ao uso dos produtos de Cannabis.

Tema	Alternativa 1		Alternativa 2		Alternativa 3	
Vias de administração	Manutenção do texto normativo atual (<i>status quo</i>)		Reformulação do artigo como lista negativa, com exclusão das vias parenteral e oftálmica		Inclusão da possibilidade de autorização de produtos para uso tópico (via dermatológica) e pelas vias sublingual e/ou bucal (lista positiva), e adequar a redação do artigo para refletir a diferenciação entre as vias nasal e inalatória	
Critério	Custos	Benefícios	Custos	Benefícios	Custos	Benefícios
Opções de produtos disponibilizados aos pacientes e prescritores	Limitação da diversidade de produtos passíveis de AS.	Não há	Não há	<p>Maior diversidade de produtos passíveis de AS, com perspectivas de ampliar as opções terapêuticas disponibilizadas a pacientes e prescritores.</p>	Não há	<p>Maior diversidade de produtos passíveis de AS, com perspectivas de ampliar as opções terapêuticas disponibilizadas a pacientes e prescritores.</p>
Risco sanitário	Não há	Menor probabilidade de exposição a riscos associados a outras vias de administração com menor nível de caracterização do perfil de risco.	Maior probabilidade de exposição a produtos administrados por outras vias que possam ter um perfil de risco menos favorável	Não há	Maior probabilidade de exposição a produtos administrados por outras vias que não tenham o mesmo nível de caracterização	Não há

Efeitos sobre as atividades do setor produtivo

Falta de clareza do texto normativo em relação à diferenciação entre as vias nasal e inalatória, podendo gerar interpretações equivocadas.

Não há

Não há

em comparação ao *status quo*.

quanto aos aspectos de segurança se comparadas à via oral, porém, em condições mais controladas em comparação à alternativa 2.

Não há

Possibilidade de ampliação do portfólio de produtos; Melhor definição em relação à via inalatória em comparação com o *status quo*.

Possibilidade de ampliação do portfólio de produtos; Maior clareza do texto normativo quanto à definição das vias de administração permitidas.

Efeitos sobre a atuação da Anvisa

Falta de clareza do texto normativo em relação à diferenciação entre as vias nasal e inalatória, podendo gerar interpretações


Melhor respaldo em dados da literatura para uso de produtos de Cannabis pelas vias já previstas, gerando maior segurança para as decisões das

Possibilidade de recebimento de um maior quantitativo de pedidos de AS; Possibilidade de solicitações de AS para produtos sem respaldo

Melhor definição em relação à via inalatória em comparação com o *status quo*.

Possibilidade de recebimento de um maior quantitativo de petições de AS em comparação com o *status quo*.

Maior clareza do texto normativo quanto à definição das vias de administração permitidas.



equivocadas, com possíveis impactos nas atividades de avaliação das autorizações e monitoramento pós-mercado.

análises regulatórias.

técnico científico apropriado para definição da forma de uso e para estimativas dos perfis de risco.

A partir da comparação realizada, optou-se pela alternativa 3, **“Inclusão da possibilidade de autorização de produtos para uso tópico (via dermatológica) e pelas vias sublingual e/ou bucal (lista positiva), e adequar a redação do artigo para refletir a diferenciação entre as vias nasal e inalatória”**, considerando que a sua adoção tem a perspectiva de ampliar as opções terapêuticas disponibilizadas a pacientes e prescritores sem incremento expressivo do risco sanitário. Importante salientar que, independentemente da ampliação da diversidade de formas farmacêuticas para os produtos de Cannabis sujeitos à Autorização Sanitária, permanece a necessidade de observação pelo profissional prescritor das evidências existentes para suportar o seu processo de tomada de decisão quanto à indicação de tais produtos e à definição da forma de uso adequada.

Tema	Alternativa 1		Alternativa 2	
Racionais técnicos	Manutenção do texto normativo (<i>status quo</i>)		Revisão do texto normativo atual para dar maior clareza aos requisitos referentes aos racionais técnicos	
Critério	Custos	Benefícios	Custos	Benefícios
Promoção do uso racional	Não favorece o uso racional pela falta de avaliações críticas de aspectos relacionados ao desenvolvimento do produto de Cannabis, tanto do ponto de vista farmacotécnico quanto da racionalidade de aspectos toxicológicos e farmacológicos.	Não há	Não há	Possibilidade de favorecer o uso racional pelo incentivo à avaliação crítica de aspectos relacionados ao desenvolvimento do produto de Cannabis, tanto do ponto de vista farmacotécnico quanto da racionalidade de aspectos toxicológicos e farmacológicos.
Risco sanitário	Comprometimento da avaliação dos perfis de segurança dos produtos de Cannabis devido à insuficiência de informações utilizadas na elaboração dos racionais técnicos.	Não há	Não há	Possibilidade de aprimoramento da avaliação dos perfis de segurança dos produtos de Cannabis.
Efeitos sobre as atividades	Demandas por atendimentos via SAT e	Menor complexidade dos requisitos e flexibilidade	Necessidade de investimentos em recursos	Menor probabilidade de recebimento de

do setor produtivo

reuniões para esclarecimentos quanto ao conteúdo dos racionais e maior probabilidade de recebimento de questionamentos por meio de exigências técnicas relacionadas à documentação apresentada, podendo se refletir em maior tempo até a decisão regulatória. Necessidade de

das abordagens utilizadas para elaboração dos racionais técnicos.

humanos qualificados; além de maior tempo dedicado à elaboração dos racionais. Menor flexibilidade em relação à escolha das abordagens para construção dos racionais técnicos devido aos critérios estarem previstos em norma de forma mais clara.

questionamentos relacionados aos racionais técnicos por meio de exigências, podendo se refletir em menor tempo de análise, e maior clareza dos requisitos técnicos, gerando menor necessidade de buscar atendimentos via SAT e reuniões.

Efeitos sobre a atuação da Anvisa

atendimento a demandas via SAT e reuniões para esclarecimentos quanto ao conteúdo dos racionais e maior probabilidade de emissão de exigências técnicas relacionadas à documentação apresentada, podendo se refletir em maior tempo até a decisão regulatória. Critérios regulatórios

Não há

possibilidade de aumento do volume de informações a serem consideradas durante as análises técnicas, considerando a perspectiva de recebimento de racionais técnicos mais detalhados, podendo se refletir em um maior tempo de análise.

Menor necessidade de questionamentos relacionados aos racionais técnicos por meio de exigências, podendo se refletir em menor tempo de análise, e maior clareza dos requisitos técnicos, gerando menor demanda por atendimentos via SAT e reuniões.

Clareza do texto normativo

precários, fornecendo pouco subsídio para construção dos racionais e

Não há

Não há

Melhor subsídio para construção dos racionais, refletindo em melhor qualidade das discussões

podendo levar a interpretações equivocadas, o que se reflete em documentações com informações incompletas, não padronizadas, que não contribuem de forma satisfatória para a qualidade da análise regulatória.

apresentadas e melhor embasamento da análise regulatória. Perspectiva de análises regulatórias mais harmonizadas, com aplicação de critérios padronizados e mais objetivos.

Diante do exposto, nota-se que a alternativa 2, “**Revisão do texto normativo atual para dar maior clareza aos requisitos referentes aos racionais técnicos**” é claramente mais vantajosa em relação ao *status quo* em todos os critérios avaliados, com destaque para a oportunidade proporcionada pela revisão proposta em termos de clareza do texto normativo, bem como da definição de critérios que favorecem melhor conhecimento das características dos produtos de Cannabis objeto de Autorização Sanitária e melhor planejamento de seu processo de desenvolvimento. Nesse cenário, a adoção da referida alternativa, alinhada aos critérios propostos para a renovação da AS dos produtos de Cannabis, tem a perspectiva de contribuir para a construção de subsídios para viabilizar a regularização futura desses produtos como medicamentos. Ressalta-se, ainda, a importância da adoção, em paralelo, das medidas não normativas complementares apontadas em seção específica deste Relatório (*vide* seção referente à descrição das alternativas) de forma a aumentar as chances de se alcançar os potenciais benefícios apontados para a presente alternativa, principalmente no que diz respeito à comunicação mais clara e transparente com os representantes do setor produtivo.

Tema	Alternativa 1		Alternativa 2		Alternativa 3	
Aspectos relacionados à manipulação de produtos de Cannabis	Manutenção da proibição da atividade de manipulação de produtos de Cannabis (<i>status quo</i>)		Permissão da atividade de manipulação com a condicionante de que os produtos contenham como insumo farmacêutico ativo apenas o fitofármaco canabidiol purificado		Permissão da atividade de manipulação com a condição de que sejam usados insumos farmacêuticos ativos registrados apenas	
Critério	Custos	Benefícios	Custos	Benefícios	Custos	Benefícios
Opções de produtos disponibilizados aos pacientes e prescritores	Limitação da diversidade de produtos disponíveis, sendo que alguns possuem valor de venda elevado, principalmente no caso de produtos importados nos termos da RDC 660/2022 (via autorizações individuais).	Não há	Não há	Perspectiva de ampliação da diversidade de produtos disponibilizados a pacientes e prescritores, com potencial melhoria do acesso.	Não há	Perspectiva de ampliação da diversidade de produtos disponibilizados a pacientes e prescritores, com potencial melhoria do acesso.
Risco sanitário	Não há	Controle maior dos riscos associados ao	Os sistemas de qualidade das farmácias de	O perfil de segurança do canabidiol é	Os sistemas de qualidade das farmácias de	Não há

uso de produtos de Cannabis devido à padronização e reprodutibilidade dos produtos industrializados, que têm a composição qualitativa de canabinoides caracterizada lote a lote.

manipulação, se comparados aos sistemas de garantia da qualidade das indústrias farmacêuticas, não possuem a mesma capacidade de assegurar a padronização e reprodutibilidade das características dos produtos de Cannabis.

relativamente bem estabelecido, com subsídios adequados para definição de condições de uso apropriadas para minimizar riscos. No caso de produtos manipulados contendo CBD purificado, a padronização das características qualitativas é facilitada se comparada ao cenário pertinente à alternativa 3, o que se reflete em melhor previsibilidade de seus efeitos.

manipulação, se comparados aos sistemas de garantia da qualidade das indústrias farmacêuticas, não possuem o nível de maturidade e complexidade necessário para garantir a padronização e reprodutibilidade das características dos produtos de Cannabis, principalmente daqueles que envolvam o uso de insumos farmacêuticos ativos caracterizados como matrizes complexas. Os dados de estudos clínicos

Efeitos sobre as atividades das farmácias com manipulação

Manutenção da atividade vedada, não podendo disponibilizar no mercado produtos de Cannabis manipulados.

Não há.

Limitação da atividade de manipulação para outros produtos, que não contenham como IFA o CBD purificado, considerando a insuficiência dos dados de segurança e eficácia.


Possibilidade de exercer a atividade e disponibilizar produtos no mercado obtidos a partir do IFA CBD purificado, cujo perfil de segurança é mais conhecido.

Limitação da atividade de manipulação para os produtos que não contenham insumo registrado.

conduzidos com derivados de *C. sativa* são, na maioria, ausentes ou não conclusivos, o que gera incertezas quanto aos possíveis efeitos terapêuticos e indesejáveis em humanos e não permitem a extrapolação para população.

Possibilidade de exercer a atividade e disponibilizar produtos no mercado obtidos a partir de insumos registrados, que passaram por análise técnica.

Efeitos sobre a atuação da Anvisa e do SNVS	Necessidade de responder a demandas judiciais sobre o tema.	Melhor gerenciamento sanitário de toda a cadeia de produtos de Cannabis disponibilizados no mercado, considerando que se tratam somente de produtos industrializados.	Aumento da carga de trabalho devido à necessidade de maior controle sanitário no que se refere às atividades de fiscalização e inspeção dos produtos manipulados.	Maior controle nas atividades de manipulação e dos produtos obtidos em comparação à alternativa 3, considerando o melhor conhecimento quanto ao perfil de segurança do CBD.	Definição de exigências regulatórias e maior carga de trabalho no que se refere aos procedimentos de registro do insumo. Menor controle dos produtos manipulados em comparação à alternativa 2.	Estabelecimento de controles mínimos em relação às características dos insumos registrados, viabilizados por meio dos procedimentos de seu registro.
Demandas judiciais	Quantitativo elevado de demandas judiciais sobre o tema.	Não há	Não há	Tendência de redução no quantitativo de demandas judiciais recebidas em comparação ao <i>status quo</i> , embora menos significativa se comparada à alternativa 3.	Não há	Tendência de redução no quantitativo de demandas judiciais recebidas, em comparação ao <i>status quo</i> e também à alternativa 2.



A comparação das alternativas propostas frente aos critérios supracitados indica que a alternativa 2, **“Permissão da atividade de manipulação com a condicionante de que os produtos contenham como insumo farmacêutico ativo apenas o fitofármaco canabidiol purificado”** é a mais adequada para o tema, proporcionando um equilíbrio entre a abertura da possibilidade de manipulação de determinados tipos de produtos farmacêuticos com IFA obtido de *C. sativa* e a manutenção de controles de riscos sanitários inerentes ao uso desse tipo de produto, considerando fatores como padronização de aspectos de qualidade e evidências científicas de segurança. É importante ressaltar, porém, que é fundamental que as farmácias de manipulação sigam rigorosos padrões de qualidade, observando os requisitos de Boas Práticas inerentes às suas atividades. Além disso, a Anvisa e o SNVS devem estar preparados para lidar com o aumento da carga de trabalho relacionada à fiscalização e inspeção dos produtos manipulados. A possibilidade de autorização futura da manipulação de produtos contendo outros tipos de insumos ativos obtidos a partir de *C. sativa* depende diretamente da regularização de um número maior de produtos de Cannabis industrializados como medicamentos, com apresentação das devidas provas de segurança e eficácia, condição esta imprescindível ao uso racional. Ainda assim, dada a diversidade dos constituintes da espécie em termos de perfis farmacológicos e toxicológicos, deve-se limitar essa possibilidade ao uso dos insumos que sejam comprovadamente equivalentes aos já utilizados em medicamentos registrados, tanto em termos de processo de obtenção quanto de constituição química, e não apenas da espécie vegetal utilizada.

Tema	Alternativa 1		Alternativa 2	
Requisitos referentes às atividades de dispensação	Manutenção do receituário do tipo A – NRA – para produtos contendo concentrações de THC > 0,2% e receituário do tipo B – NRB – para os produtos com THC ≤ 0,2% (<i>status quo</i>)		Manutenção do receituário do tipo A (NRA) para produtos contendo concentrações de THC > 0,2% e alteração do tipo de receituário para os produtos contendo THC ≤ 0,2%, adotando receituário de controle especial (RCE)	
Critério	Custos	Benefícios	Custos	Benefícios
Aperfeiçoar o acesso aos produtos no mercado interno	Paciente necessita de prescritor cadastrado pelo órgão local de vigilância sanitária.	Controle mais aperfeiçoado / menor risco de uso inadequado ou desvio do produto / acesso continua sendo viável.	Paciente necessita de prescritor cadastrado pelo órgão local de vigilância sanitária para acesso a produtos com THC > 0,2%.	Para produtos com THC ≤ 0,2%, o paciente não necessita de prescritor cadastrado pelo órgão local de vigilância sanitária / manutenção do menor risco de uso inadequado de produtos com THC > 0,2%.
Reduzir riscos sanitário e de desvio do produto	Não há	Controle mais aperfeiçoado / menor risco de uso inadequado ou desvio do produto / acesso continua sendo viável.	Aumenta possibilidade de desvio e uso inadequado de produtos com THC ≤ 0,2%.	Para produtos com THC > 0,2%: mantém controle mais aperfeiçoado / menor risco de uso inadequado ou desvio do produto / acesso continua sendo viável.
Efeitos sobre a atuação da Anvisa	Possibilidade de aumento de demandas para flexibilização das regras de dispensação.	Viabiliza um melhor controle e o cumprimento dos compromissos internacionais / requer menos esforços de fiscalização e monitoramento da dispensação.	Maior demanda de trabalho relacionada à necessidade de comunicação de riscos, monitoramento de uso e apoio ao SNVS para as atividades de fiscalização.	Viabiliza a contribuição para a melhoria do acesso aos produtos / mantém a viabilidade de atendimento à sua missão e aos compromissos internacionais.

Efeitos sobre a atuação do SNVS

Mantém necessidade de emissão das NRAs (custo financeiro) e de capacidade de recursos para o fornecimento da numeração das NRBs.

Requer menos esforços de fiscalização e monitoramento da dispensação (menos recursos) / assegura melhor o uso regular dos produtos e diminui as chances de desvios.

Maior demanda de monitoramento da dispensação e de ações de fiscalização.

Diminui a necessidade de recursos para o cadastro de prescritores e entrega de numeração para a NRB.

Efeitos sobre as atividades do setor regulado e prescritores

Farmácias continuam tendo que atender aos requisitos referentes às Notificações de receita. Prescritor necessita se cadastrar no órgão local de vigilância sanitária e que este lhe entregue a numeração de NRB e os talonários de NRA.


Farmácias possuem mais segurança para a dispensação dos produtos.

Prescritor precisa se cadastrar no órgão local de vigilância sanitária e que este lhe entregue os talonários de NRA para prescrição de produtos com THC > 0,2%. Farmácias podem ter mais insegurança na dispensação de produtos com THC ≤ 0,2% (maior possibilidade de receituários falsos, adulterados etc.).

Para produtos com THC ≤ 0,2%, prescritor não necessita se cadastrar na Autoridade Sanitária local e não requer numeração para emissão de receituário (RCE).

Com fundamento na avaliação de risco e na premissa de conferir tratamento isonômico a produtos semelhantes, conclui-se que a alternativa **“Manutenção do receituário do tipo A (NRA) para produtos contendo concentrações de THC > 0,2% e alteração do tipo de receituário para os produtos contendo THC ≤ 0,2%, adotando receituário de controle especial (RCE)”** seria a mais adequada. No que se refere à alternativa de alteração do RCE para produtos com THC ≤ 0,2%, a partir da avaliação realizada e com o objetivo de contribuir para o aperfeiçoamento do acesso aos produtos, depreende-se que esta é uma medida que pode ser submetida à consulta pública, especialmente devido à permanência do controle de dispensação da Portaria SVS/MS nº 344 de 1998 e à viabilidade de minimização dos principais impactos negativos identificados. Como exemplo, pode-se citar a realização de ações de comunicação, educação e esclarecimento direcionadas aos prescritores, pacientes e população em geral acerca dos riscos associados ao uso desses produtos, além do fomento ao fortalecimento das ações de fiscalização e capacitação necessárias. Além disso, tal alternativa tem como base principal o esclarecimento quanto à definição que constará na nova proposta sobre a especificação do teor de THC, que irá se referir ao insumo ativo e não mais à formulação do produto.

Tema		Alternativa 1		Alternativa 2		Alternativa 3	
Aspectos relacionados à Farmacovigilância		Manutenção do texto normativo atual (<i>status quo</i>)		Manutenção do <i>status quo</i> com definição de requisitos e campanha de notificação no Vigimed		Manutenção do <i>status quo</i> e criação de outro canal de notificação	
Critério		Custos	Benefícios	Custos	Benefícios	Custos	Benefícios
Acesso aos produtos	Maior probabilidade de interpretações ambíguas do texto normativo, podendo levar a envio de documentação precária à Anvisa, sem informação relevante.		Não há	Não há	Monitoramento pós-comercialização dos produtos com dados corretos.	Excesso de burocracia.	Maior percepção de que os produtos estão sendo monitorados e notificações com mais qualidade.
Risco sanitário	Não há		Não há	Não há	Maior percepção de que os produtos estão sendo monitorados.	Dúvida sobre o canal que deverá ser utilizado para a notificação.	Maior capilaridade para identificação de eventos adversos com produtos de Cannabis.
Monitoramento do produto	Não é possível identificar, nas normas de farmacovigilância, o que realmente se aplica aos produtos de Cannabis.		Não há	Não há	É possível saber o que realmente se aplica aos produtos de Cannabis e as orientações para notificar eventos adversos com mais qualidade.	Excesso de burocracia.	Maior capilaridade para identificação de eventos adversos com produtos de Cannabis.

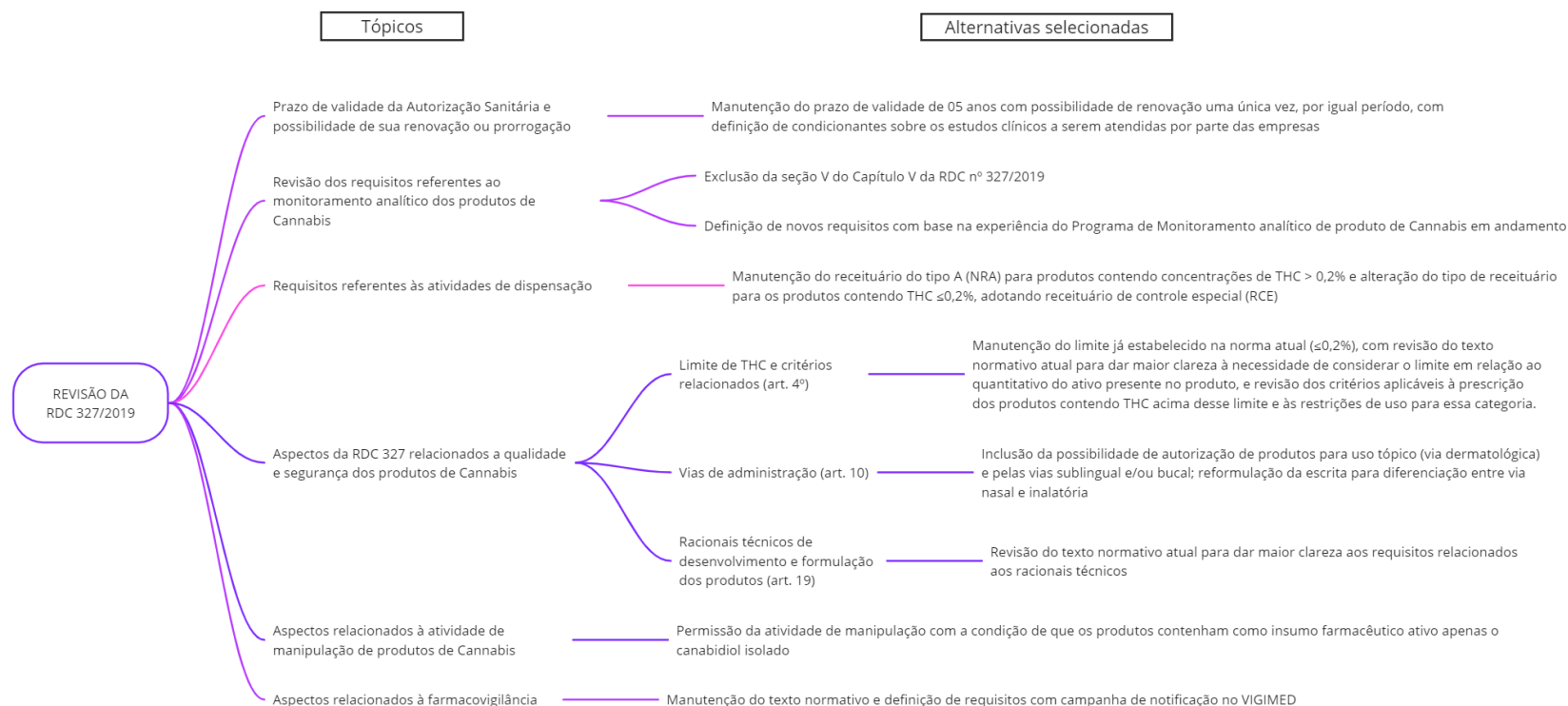


No contexto atual (*status quo*), as empresas detentoras de Autorização Sanitária de produtos de Cannabis devem cumprir todos os requisitos dispostos nas normas de segurança pós-comercialização aplicáveis a medicamentos. Como pode ser observado, há custos, sobretudo administrativos, se consideradas as falhas de atendimento aos requisitos da RDC nº 406 de 2020 quanto à elaboração dos planos de monitoramento de produtos de Cannabis e dificuldade na análise de causalidade das notificações recebidas pela Anvisa. Em relação à alternativa 2, considerando que para produtos de Cannabis não é possível apresentar os mesmos documentos pós-comercializados que os medicamentos, entende-se necessária a definição dos requisitos específicos aplicáveis a esses produtos. Quanto à notificação no VigiMed, é importante a disponibilização de informações mínimas para avaliação da causalidade. Nas campanhas de notificação no VigiMed é importante sensibilizar os prescritores e estabelecimentos de saúde sobre a necessidade dos dados para o melhor aproveitamento das notificações de eventos adversos dos produtos de Cannabis. Quanto à alternativa 3, há até alguns benefícios na sua escolha, como: maior percepção de que os produtos estão sendo monitorados, notificações com mais qualidade e maior capilaridade para identificação de eventos adversos com produtos de Cannabis. Apesar da alternativa 3 permitir maior capilaridade para identificação de eventos adversos com produtos de Cannabis, essa alternativa leva à excesso de burocracia e dúvidas por parte dos notificadores sobre em qual sistema notificar os produtos de Cannabis. Dessa forma, os custos com burocracia e dúvidas para o cidadão e profissionais da saúde sobre o canal que deverá ser utilizado para a notificação não compensam.

Diante do exposto, levando em consideração o risco sanitário, entende-se que a alternativa 2 **“Manutenção do *status quo* com definição de requisitos e campanha de notificação no VigiMed”** é a mais adequada. Esta alternativa também é a mais adequada para os critérios “acesso aos produtos” e “monitoramento do produto” porque em ambas as situações não há custos, apenas benefícios.

Alternativas selecionadas

As alternativas selecionadas ao final do processo de comparação são apresentadas na Figura 12 a seguir. A alternativa normativa de atuação regulatória proposta no presente processo de AIR é, portanto, a **revisão do texto da RDC nº 327/2019 abrangendo os aspectos abaixo listados, com a combinação das respectivas alternativas selecionadas, além de outras revisões de menor impacto, as quais são apresentadas e justificadas na seção seguinte deste Relatório.**



miro

Figura 12: Diagrama ilustrando as alternativas relacionadas à revisão da RDC nº 327 de 2019 selecionadas após comparação de impactos, custos e benefícios. O digrama foi gerado utilizando a plataforma Miro®.

XI. Identificação e Definição dos Efeitos e Riscos

A identificação e a avaliação dos riscos associados ao conjunto de alternativas normativas selecionadas anteriormente foram conduzidas considerando as diretrizes gerais do [Guia Prático de Gestão de Riscos Corporativos da Anvisa](#) (2018). A matriz de risco utilizada como ferramenta durante a avaliação apresentada na presente seção foi construída a partir de adaptações das categorias de classificação de risco previstas no referido Guia.

Inicialmente, as alternativas selecionadas nas etapas anteriores da AIR (*vide* seção “Comparação de Alternativas”, subseção “Alternativas selecionadas” deste Relatório) foram triadas quanto ao potencial de gerar riscos, tanto sob a perspectiva da Anvisa quanto do ponto de vista da saúde pública. Em seguida, os principais riscos identificados para cada alternativa ou tema foram listados e classificados quanto à probabilidade de ocorrência e à gravidade, selecionando-se uma entre quatro categorias. A partir dessas informações, os riscos foram categorizados quanto ao seu nível, conforme matriz de avaliação de risco apresentada na Figura 13.

PROBABILIDADE	DEFINITIVA	MÉDIO	ALTO	EXTREMO	EXTREMO
	PROVÁVEL	BAIXO	MÉDIO	ALTO	EXTREMO
	POSSÍVEL	BAIXO	BAIXO	MÉDIO	ALTO
	IMPROVÁVEL	BAIXO	BAIXO	BAIXO	MÉDIO
		ACEITÁVEL	TOLERÁVEL	INDESEJÁVEL	INTOLERÁVEL
		IMPACTO			

Figura 13: Matriz de avaliação de risco (4 x 4) utilizada para classificação dos principais riscos associados às alternativas selecionadas ao longo do processo de AIR.

Concluída a etapa de classificação inicial, os riscos foram avaliados quanto à necessidade de ações para mitigação/redução, transferência ou eliminação. Para os casos em que foi identificada necessidade de atuação, foram propostas medidas passíveis de implementação, considerando o escopo das discussões conduzidas ao longo do processo de AIR. Por fim, o nível de cada risco foi reavaliado, considerando os efeitos previstos das ações de redução ou mitigação propostas. As classificações finais dos riscos avaliados embasaram, então, a conclusão quanto à viabilidade de implementação das respectivas alternativas. Para tanto, considerou-se que poderiam ser aceitáveis os riscos categorizados como nível baixo ou médio, com base nas medidas de mitigação propostas.

Os resultados das avaliações de risco conduzidas nessa etapa da AIR são resumidos na matriz de gerenciamento de risco apresentada a seguir.

TEMA	ALTERNATIVA	RISCO	TIPO DE RISCO	GRAVIDADE DO RISCO	PROBABILIDADE DE RISCO	CLASSIFICAÇÃO DO RISCO	DESCRIÇÃO	AÇÃO OU RESPOSTA	DESCRIÇÃO DAS MEDIDAS PROPOSTAS	GRAVIDADE DO RISCO	PROBABILIDADE DE RISCO	NÍVEL DE RISCO	ACEITÁVEL PARA PROSSEGUIR?
Prazo de validade da Autorização Sanitária e possibilidade de sua renovação ou prorrogação	Manutenção do prazo de validade de 05 anos com possibilidade de renovação uma única vez, por igual período, com definição de condicionantes sobre os estudos clínicos a serem atendidas por parte das empresas	Aumento da carga de trabalho da área técnica em função da demanda por análises de petições de renovação de AS, podendo ter impactos nos prazos de análise	Operacional	TOLERÁVEL	POSSÍVEL	BAIXO		Aceitar	N/A	TOLERÁVEL	POSSÍVEL	BAIXO	SIM
Aspectos relacionados à atividade de manipulação de produtos de Cannabis	Permissão da atividade de manipulação com a condição de que os produtos contenham como insumo farmacêutico ativo apenas o canabidiol isolado	Demandas judiciais para ampliação do escopo da atividade de manipulação	Outros	INDESEJÁVEL	PROVÁVEL	ALTO	Há riscos de que a Anvisa enfrente ações judiciais referente ao tema por parte do setor interessado, mesmo na ausência de amparo técnico suficiente, dado que a alternativa proposta, embora viabilize a atividade de manipulação de alguns produtos, ainda impõe restrições. As ações podem ter alguns impactos negativos sobre a Agência e o SNVS, incluindo a imposição de carga administrativa para tratamento das demandas. Entretanto, a autorização ampla e irrestrita da atividade de manipulação de produtos farmacêuticos contendo insumos obtidos a partir de <i>C. sativa</i> no país é inviável tecnicamente e representaria uma série de riscos sanitários, conforme já discutido no presente relatório de AIR. Portanto, mesmo diante do risco de judicializações, a Anvisa não deve se furtrar a cumprir a sua missão de proteger a saúde da população.	Reduzir ou mitigar	Para mitigar ou reduzir os riscos identificados, é proposta a submissão do texto normativo à consulta pública, promovendo o debate do tema e proporcionando espaço para apresentação de argumentos de atores que discordem da proposta, que serão devidamente avaliados pela Agência quanto ao respaldo técnico-científico. Além disso, é possível estabelecer ações estratégicas para prover ao poder judiciário informações técnicas e científicas suficientes para embasamento sólido das medidas regulatórias adotadas pela Anvisa, inclusive em termos das limitações, restrições e condicionantes estabelecidas para condução das atividades de manipulação, evitando, assim, que sejam proferidas sentenças favoráveis aos responsáveis por ações judiciais desprovidas de respaldo técnico satisfatório.	INDESEJÁVEL	POSSÍVEL	MÉDIO	SIM
Requisitos referentes às atividades de dispensação	Manutenção do receituário do tipo A (NRA) para produtos contendo concentrações de THC > 0,2% e alteração do tipo de receituário para os produtos contendo THC <0,2%, adotando receituário de controle especial (RCE)	Diminuição na percepção do risco no consumo de produtos que não passaram por estudos clínicos	De imagem	TOLERÁVEL	PROVÁVEL	MÉDIO	Há riscos de que a alteração do tipo de receituário aplicado aos produtos de Cannabis contendo THC<0,2% de NRB para RCE seja interpretada de forma distorcida em termos de perfil de risco desses produtos	Reduzir ou mitigar	Entende-se que o risco identificado pode ser mitigado por meio da realização de ações educativas e esclarecimento de profissionais prescritores, pacientes e população em geral acerca dos riscos associados ao uso desses produtos. Para tanto, são propostas alternativas não normativas complementares à RDC.	TOLERÁVEL	POSSÍVEL	BAIXO	SIM
Vias de administração dos produtos de Cannabis	Inclusão da possibilidade de autorização de produtos para uso tópico (via dermatológica) e pelas vias sublingual e/ou bucal (lista positiva), e adequar a redação do artigo para refletir a diferenciação entre as vias nasal e inalatória	Exposição dos pacientes a produtos administrados por outras vias que não tenham o mesmo nível de caracterização quanto aos aspectos de segurança se comparadas à via oral.	Outros	TOLERÁVEL	POSSÍVEL	BAIXO		Reduzir ou mitigar	O risco identificado pode ser mitigado por meio da divulgação de orientações e esclarecimentos, utilizando os mecanismos de atuação regulatória não normativa já discutidos no Relatório, de forma a promover a conscientização dos profissionais prescritores quanto à importância da realização de uma avaliação benefício-risco que suporte a indicação de produtos administrados por outras vias que não a oral.	TOLERÁVEL	POSSÍVEL	BAIXO	SIM
		Aumento da carga de trabalho da área técnica em função da demanda por análises de petições de AS referentes a produtos destinados à administração pelas novas vias incluídas	Operacional	TOLERÁVEL	POSSÍVEL	BAIXO		Aceitar	N/A	TOLERÁVEL	POSSÍVEL	BAIXO	SIM

XII. Estratégia de Implementação, Monitoramento e Avaliação

A implementação das alternativas normativas selecionadas (Figura 12) ocorrerá, inicialmente, a partir da elaboração, aprovação e publicação da nova Resolução de Diretoria Colegiada – RDC sobre produtos de Cannabis, a qual revogará expressamente a RDC nº 327 de 2019. O novo ato normativo deverá contemplar todas as alterações no texto atualmente vigente discutidas no presente Relatório (*vide* seção “Comparação de Alternativas”). A publicação da nova RDC será efetivada após cumpridas as demais etapas do processo de AIR relativas à consulta pública do texto proposto, à realização de audiência(s) pública(s), à análise e consolidação das sugestões recebidas e à aprovação da minuta normativa pela Diretoria Colegiada da Anvisa.

A revisão da RDC nº 327 de 2019, no que se refere aos temas abordados neste Relatório, envolve essencialmente a melhoria do texto normativo atualmente em vigor, com vistas a esclarecer e aprimorar requisitos técnicos já abordados. Assim, entende-se não ser necessário estabelecer período de transição (*vacatio legis*) para a vigência da nova Resolução ou adaptação dos agentes por esta afetados, além daquele já comumente definido em normas publicadas pela Anvisa, de 90 dias, para que o mercado realize seu planejamento regulatório e para que a Agência defina os novos fluxos internos e prepare os documentos de orientação necessários para a efetiva implementação da nova norma.

As petições de solicitação de Autorização Sanitária protocoladas a partir da vigência da nova RDC devem atender os requisitos nela estabelecidos. Quanto às petições protocoladas anteriormente, que estiverem na fila de análise técnica, será necessário adotar estratégias de transição. Os agentes regulados terão o prazo de 30 dias para solicitar o sobrestamento da análise para providenciar a adequação do Processo às novas regras. A solicitação deverá ser formalizada por meio de petição de Aditamento e o prazo máximo para adequação do Processo será de 180 dias. Caso a requerente não se manifeste no prazo de 30 dias após a publicação da norma, a Anvisa prosseguirá com a análise normalmente, respeitando a ordem da fila e aplicando os requisitos da norma em vigor.

Mesmo após esforços da área técnica para melhorar a qualidade das informações disponíveis ao setor produtivo, incluindo iniciativas como a publicação de documentos orientativos disponibilizados no portal da Anvisa e a realização de *webinars* sobre a RDC nº 327 de 2019, bem como a realização de videoconferências com empresas requerentes de Autorização Sanitária de produtos de Cannabis, verificou-se que a quantidade de petições com ausência de documentação ou precariedade das informações obrigatórias foi significativa desde o início da vigência da norma até os dias atuais. A emissão de Notificações de Exigência nesses casos resulta no aumento global do tempo de análise técnica.

Nesse sentido, o contínuo desenvolvimento de ações de comunicação pela Anvisa, após a publicação da nova norma, será importante para a divulgação de conhecimentos e orientações em linguagem acessível e para a comunicação mais clara à população a respeito da atuação da Agência, a fim de alinhar expectativas e reduzir percepções distorcidas a

respeito das estratégias regulatórias adotadas, bem como para auxiliar no cumprimento dos requisitos normativos e conferir maior celeridade e transparência ao processo de avaliação regulatória dos produtos de Cannabis. Assim, durante o processo de AIR foram identificadas algumas alternativas não normativas a serem adotadas em caráter complementar às medidas normativas, incluindo a elaboração de um Guia específico e atualização de documentos de “Perguntas e Respostas”, além de campanhas de comunicação envolvendo, por exemplo, divulgação de materiais informativos no portal e nas mídias sociais da Anvisa, e realização de *webinars* com espaço para esclarecimento de dúvidas. Ainda, cabe lembrar que os canais de atendimento da Agência e as audiências em parlatório com a equipe técnica são também meios de contato da população em geral para orientações e esclarecimento de dúvidas. Com isso, espera-se promover maior celeridade e eficiência na análise desses Processos.

A implementação da medida regulatória exigirá a adoção de medidas de fiscalização e monitoramento, principalmente para assegurar que as empresas responsáveis por produtos de Cannabis e as farmácias que manipulam fórmulas magistrais à base de CBD purificado cumpram com os dispositivos legais vigentes. De maneira geral, espera-se que essas ações sejam executadas pelos entes das esferas federais, estaduais e municipais do SNVS, da mesma forma que as demais ações de fiscalização na área de medicamentos.

Para o monitoramento dos resultados a serem alcançados com a implementação de cada uma das alternativas normativas sugeridas, não se faz pertinente a definição de indicadores e metas, visto que se trata de norma com caráter transitório, conforme já descrito neste Relatório. Entretanto, um dos aspectos relacionados aos efeitos esperados da estratégia regulatória adotada que seriam passíveis de acompanhamento é o quantitativo de registros de medicamentos obtidos a partir de *Cannabis sativa* concedidos futuramente mediante o cumprimento por parte das empresas requerentes dos requisitos relacionados à condução de estudos clínicos para comprovação de segurança e eficácia. Nessa perspectiva, torna-se viável a discussão sobre resultados esperados em termos da regularização sanitária desses produtos. Com a implementação do conjunto de alternativas sugeridas, e com o decorrer dos anos após a publicação da nova RDC, espera-se o aumento do quantitativo de produtos de Cannabis registrados como medicamentos, com segurança e eficácia adequadamente comprovadas.

É esperado, ainda, que a redação mais clara e revisada do novo texto normativo, associada à adoção das medidas não normativas supracitadas, resulte em menor quantitativo de demandas por esclarecimentos de dúvidas por parte do setor regulado, por meio dos Canais de Atendimento da Anvisa, solicitação de audiências no parlatório e outras ferramentas de consulta. Além disso, com as alterações realizadas em relação aos temas técnicos discutidos ao longo do processo de AIR, também se espera uma redução do volume de demandas judiciais submetidas à Agência em comparação ao cenário atual.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. **Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 24, de 14 de junho de 2011.** Dispõe sobre o registro de medicamentos específicos. Brasília, Brasil: Diário Oficial da União, 2011. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/rdc0024_14_06_2011.pdf. Acesso em: 04 abr. 2022.

ANVISA. **Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Embalagens de Medicamentos.** Brasília, Brasil: Anvisa, 2011. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-sobre-medicamentos/vocabulario-controlado.pdf>. Acesso em: 10 jul. 2023.

ANVISA. **Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 26, de 13 de maio de 2014.** Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Brasília, Brasil: Diário Oficial da União, 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf. Acesso em: 04 abr. 2022.

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 03, de 26 de janeiro de 2015.** 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 e dá outras providências. Brasília, Brasil: Diário Oficial da União, 2015. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/32132854/do1-2015-01-28-resolucao-rdc-n-3-de-26-de-janeiro-de-2015-32132677. Acesso em: 21 jan. 2021.

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 17, de 6 de maio de 2015.** Define os critérios e os procedimentos para a importação, em caráter de excepcionalidade, de produto à base de Canabidiol em associação com outros canabinoides, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde (Revogada pela RDC nº 335 de 24/01/2020). Brasília, Brasil: Diário Oficial da União, 2015. Disponível em: <https://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=284466>. Acesso em: 21 jan. 2021.

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 53, de 4 de dezembro de 2015.** Estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Brasília, Brasil: Diário Oficial da União, 2015. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3295768/%281%29RDC_53_2015_COMP.pdf/d38f507d-745c-4f6b-a0a6-bd250f2e9892. Acesso em: 10 jul. 2023.

ANVISA. **Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 66, de 18 de março de 2016.** 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, e dá outras providências. Brasília, Brasil: Diário Oficial da União, 2016. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/22545087/. Acesso em: 07 jul. 2023.

ANVISA. **Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 128, de 02 de dezembro de 2016.** Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Produtos à base de Canabidiol em associação com outros canabinoides, dentre eles o THC, em conformidade com o Capítulo I Seção II da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 17, de 6 de maio de 2015. Brasília, Brasil: Diário Oficial da União, 2015. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/24641729/do1-2016-12-05-resolucao-rdc-n-128-de-2-de-dezembro-de-2016-24641566. Acesso em: 04 abr. 2022.

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 130, de 2 de dezembro de 2016.** 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. Brasília, Brasil: Diário Oficial da União, 2016. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-130-de-2-de-dezembro-de-2016-24641608>. Acesso em: 04 jan. 2023.

ANVISA. **Nota Técnica nº 01/2017/GMESP/GGMED/ ANVISA.** Esclarecimentos a respeito do registro do medicamento Mevatyl. Brasília, Brasil: Anvisa, 2017.

ANVISA. **Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 156, de 05 de maio de 2017.** Dispõe sobre a alteração das Resoluções da Diretoria Colegiada - RDC nº 64/2012, nº 29/2013, nº 42/2014, nº 01/2015, nº 11/2015, nº 71/2016 e nº 104/2016, para a inclusão, alteração e exclusão de Denominações Comuns Brasileiras – DCB, na lista completa das DCB da Anvisa. Brasília, Brasil: Diário Oficial da União, 2017. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2017/rdc0156_05_05_2017.pdf. Acesso em: 07 jul. 2023.

ANVISA. **Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 306, de 25 de setembro de 2019.** Dispõe sobre a revogação dos incisos II e III do § 2º do art. 7º, do art. 18 e do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 17, de 6 de maio de 2015. Brasília, Brasil: Diário Oficial da União, 2019. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2019/rdc0306_25_09_2019.pdf. Acesso em: 07 jul. 2023.

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 327, de 09 de dezembro de 2019.** Dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências. Brasília, Brasil: Diário Oficial da União, 2019. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-327-de-9-de-dezembro-de-2019-232669072>. Acesso em: 20 jan. 2021.

ANVISA. **Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 335, de 24 de janeiro de 2020.** Define os critérios e os procedimentos para a importação de Produto derivado de Cannabis, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde. Brasília, Brasil: Diário Oficial da União, 2020. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-335-de-24-de-janeiro-de-2020-239866072>. Acesso em: 07 jul. 2023.

ANVISA. **Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 390, de 26 de maio de 2020.** Estabelece critérios, requisitos e procedimentos para o funcionamento, a habilitação na Reblas e o credenciamento de laboratórios analíticos que realizam análises em produtos sujeitos ao regime de vigilância sanitária e dá outras providências. Brasília, Brasil: Diário Oficial da União, 2020. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-390-de-26-de-maio-de-2020-258911913>. Acesso em: 10 jul. 2023.

ANVISA. **Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 570, de 06 de outubro de 2021.** Altera a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 335, de 24 de janeiro de 2020. Brasília, Brasil: Diário Oficial da União, 2021. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6335212/RDC_570_2021_.pdf/ba4a0bbd-aae2-4c33-b315-f94e8955f7a1. Acesso em: 07 jul. 2023.

ANVISA. **Guia nº 17/2021: Guia de Análise de Impacto Regulatório.** [s. l.: s. n.], 2021. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6328934/Guia+17_2021_vers%C3%A3o+4_d_e_13+12+22.pdf/96c97aba-de44-47f6-8a22-65f003a9d6e8. Acesso em: 10 jul. 2023.

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 660, de 30 de março de 2022.** Define os critérios e os procedimentos para a importação de produto derivado de Cannabis, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde. Brasília, Brasil: Diário Oficial da União, 2022. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-660-de-30-de-marco-de-2022-389908959>. Acesso em: 05 jul. 2023.

ANVISA. **Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 743, de 10 de agosto de 2022.** Estabelece a classificação de riscos e os prazos para resposta aos requerimentos de atos públicos de liberação de responsabilidade da Anvisa, conforme o disposto no caput do art. 3º e art. 10 do Decreto nº 10.178, de 18 de dezembro de 2019. Brasília, Brasil: Diário Oficial da União, 2022. Disponível em: <https://in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-743-de-10-de-agosto-de-2022-422880104>. Acesso em: 10 jul. 2023.

ANVISA. **Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 753, de 28 de setembro de 2022.** Dispõe sobre o registro de medicamentos de uso humano com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, inovadores, genéricos e similares. Brasília, Brasil: Diário Oficial da União, 2022. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-753-de-28-de-setembro-de-2022-433925794>. Acesso em: 10 jul. 2023.

ARQUETE, D. A. dos R. **Regulação de produtos à base de Cannabis sativa para fins medicinais no Brasil.** 2022. 143f. Faculdade Unyleya, Petrópolis, 2022.

BEITZKE, B.; PATE, D. W. **A broader view on deriving a reference dose for THC traces in foods.** Critical Reviews in Toxicology, vol. 8, n. 51, p. 695-722, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35174773/>. Acesso em: 10 jul. 2023.

BELACKOVA, V.; SHANAHAN, M.; RITTER, A. **Mapping regulatory models for medicinal cannabis: A matrix of options.** Australian Health Review. v. 42, n. 4, p. 403-411, 2018.

BHATTACHARYYA, S. *et al.* **Induction of psychosis by Δ 9-tetrahydrocannabinol reflects modulation of prefrontal and striatal function during attentional salience processing.** Archives of General Psychiatry. v. 69, n. 1, p. 27-36, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22213786/>. Acesso em: 05 jul. 2023.

BLACK, N. *et al.* **Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis.** The Lancet Psychiatry, vol. 6, p. 995-1010, 2019. Disponível em: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanpsy/PIIS2215-0366\(19\)30401-8.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanpsy/PIIS2215-0366(19)30401-8.pdf). Acesso em: 18 abr. 2022.

BOGGS, D. L. *et al.* **Clinical and Preclinical Evidence for Functional Interactions of Cannabidiol and Δ 9-Tetrahydrocannabinol.** Neuropsychopharmacology, vol. 43, p. 142-154, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5719112/pdf/npp2017209a.pdf>. Acesso em 18 abr. 2022.

BONINI, S. A. *et al.* **Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history.** Journal of Ethnopharmacology. v. 227, p. 300-315, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.09.004>. Acesso em: 10 jul. 2023.

BRASIL. **Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999.** Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Brasília, Brasil: Diário Oficial da União, 1999. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9782.htm. Acesso em: 06 jul. 2023.

BRASIL. **Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006.** 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; define crimes e dá outras providências. Brasília, Brasil: Diário Oficial da União, 2006. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ato2004-2006/2006/lei/l11343.htm. Acesso em: 05 maio 2022.

BRASIL. CÂMARA DOS DEPUTADOS. **Projeto de Lei nº 399, de 02 de fevereiro de 2015.** Altera o art. 2º da Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006, para viabilizar a comercialização de medicamentos que contenham extratos, substratos ou partes da planta *Cannabis sativa* em sua formulação. Brasília, Brasil, 2015. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=947642>. Acesso em: 3 fev. 2022.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. ANVISA. **Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998.** Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Brasília, Brasil: Diário Oficial da União, 1998. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html. Acesso em: 04 abr. 2022.

Breijyeh, Z.; Jubeh, B.; Bufo, S.A.; Karaman, R.; Scrano, L. **Cannabis: A Toxin-Producing Plant with Potential Therapeutic Uses.** *Toxins*, vol. 13, n. 2, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6651/13/2/117>. Acesso em: 11 abr. 2022.

BRIDGEMAN, M. B.; ABAZIA, D. T. **Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, And Implications for the Acute Care Setting.** *Pharmacy and Therapeutics*, vol. 42, n. 3 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5312634/>. Acesso em: 11 abr. 2022.

BRUNI, N. *et al.* **Cannabinoid delivery systems for pain and inflammation treatment.** *Molecules*, vol. 10, n. 23, 2018. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/23/10/2478>. Acesso em: 11 abr. 2022.

CÁCERES GUIDO, P. *et al.* **Medicinal cannabis in Latin America: History, current state of regulation, and the role of the pharmacist in a new clinical experience with cannabidiol oil.** *Journal of the American Pharmacists Association*, v. 60, n. 1, p. 212-215, 2020. Disponível em:

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1544319119304285?token=1AE273DD0C01C7697183C8BCF1213F94F560AAF47F6B6A98799FC92596038EAE96F40C2C36517163C416B5AAA840BB23>. Acesso em: 10 mar. 2021.

CRIPPA, J. A. S. *et al.* **Δ 9-THC intoxication by cannabidiol-enriched cannabis extract in two children with refractory epilepsy: Full remission after switching to purified cannabidiol.** *Frontiers in Pharmacology*. v. 7, p. 1-6, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27746737/>. Acesso em: 05 jul. 2023.

CSETE, J. *et al.* **Public health and international drug policy.** *The Lancet*, v. 387, n. 10026, p. 1427-1480, 2016. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361600619X>. Acesso em: 6 abr. 2021.

DE SOUZA, M. R. *et al.* **DoE-assisted development and validation of a stability-indicating HPLC-DAD method for simultaneous determination of five cannabinoids in Cannabis sativa L. based on analytical quality by design (AQbD) concept.** *Phytochemical Analysis*. vol. 33, n. 7, p. 999-1007, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35733081/>. Acesso em: 10 jul. 2023.

DINIS-OLIVEIRA, R. J. **The Clinical Toxicology Perspective on the Therapeutic Use of Cannabis and Cannabinoids.** *Acta Médica Portuguesa*. v. 32, n. 2, p. 87-90, 2019. Disponível em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/download/10896/5609>. Acesso em: 20 abr. 2022.

EUROPEAN MONITORING CENTRE FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION (EMCDDA). **Cannabis legislation in Europe.** [s. l.: s. n.], 2018. Disponível em: www.emcdda.europa.eu.

EUROPEAN MONITORING CENTRE FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION (EMCDDA). **Medical use of cannabis and cannabinoids: questions and answers for policymaking.** Publications Office of the European Union, Luxembourg. [s. l.: s. n.], 2018. Disponível em: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584_TD0618186ENN_PDF.pdf. Acesso em: 31 jan. 2021.

EXPERT COMMITTEE ON DRUG DEPENDENCE. **Annex 1-Extract from the Report of the 41st Expert Committee on Drug Dependence: Cannabis and cannabis-related substances.** [s. l.], p. 1-8, 2019.

GELLER, M.; OLIVEIRA, L. **Canabidiol: Compêndio Clínico-Farmacológico e Terapêutico.** 1. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan Ltda., 2021.

GOLDSTEIN, B. **Cannabis is medicine.** 1. ed. London: Headline Publishing Group, 2020.

GOTTSCHLING, S. *et al.* **Safety considerations in cannabinoid-based medicine.** International Journal of General Medicine, vol. 13, p. 1317-1333, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7720894/pdf/ijgm-13-1317.pdf>. Acesso em: 24 abr. 2022.

HATHAWAY, A. D.; COMEAU, N. C.; ERICKSON, P. G. **Cannabis normalization and stigma: Contemporary practices of moral regulation.** Criminology & Criminal Justice, [s. l.], v. 11, n. 5, p. 451-469, 2011. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1748895811415345?casa_token=i5js_SvbLZsAAAAA:g2Y0Kcr4nyC8ORwB5W06wRx5ZOGuAl_6YR3Gh2gUVStMVbI3YO0hZKD-yZekgV87HLj4qIzALmw. Acesso em: 19 ago. 2020.

HAZEKAMP, A. **The Trouble with CBD Oil.** Medical Cannabis and Cannabinoids, vol. 1, p. 65-72, 2018. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/PDF/489287>. Acesso em 04 abr. 2022.

HEALTH PRODUCTS REGULATORY AUTHORITY (HPRA). **Cannabis for Medical Use - A Scientific Review.** [s. l.], 2017. Disponível em: <https://www.hpra.ie/homepage/about-us/publications-forms/newsletters/item?id=7cb50726-9782-6eee-9b55-ff00008c97d0>. Acesso em 04 jul. 2023.

HUNTSMAN, R. J. *et al.* **Dosage Related Efficacy and Tolerability of Cannabidiol in Children with Treatment-Resistant Epileptic Encephalopathy: Preliminary Results of the CARE-E Study.** Frontiers in Neurology, [s. l.], v. 10, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6616248/>. Acesso em: 05 jul. 2023.

HUTCHISON, K. E. *et al.* **Cannabis and Health Research: Rapid Progress Requires Innovative Research Designs.** Value in Health. v. 22, n. 11, p. 1289-1294, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301519321990>. Acesso em: 25 abr. 2022.

IFFLAND, K.; GROTENHERMEN, F. **An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies.** Cannabis and Cannabinoid Research. v. 2, n. 1, p. 139-154, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28861514/>. Acesso em: 10 jul. 2023.

KLUMPERS, L. E.; THACKER, D. L. **A brief background on cannabis: From plant to medical indications.** Journal of AOAC International. v. 102, n. 2, p. 412-420, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30139415/>. Acesso em: 05 abr. 2022.

KOWAL, M.; HAZEKAMP, A.; GROTENHERMEN, F. **Review on clinical studies with cannabis and cannabinoids 2010-2014.** Multiple Sclerosis, [s. l.], v. 6, 2016. Disponível em:

https://www.researchgate.net/publication/295401042_Review_on_clinical_studies_with_cannabis_and_cannabinoids_2010-2014. Acesso em: 10 jul. 2023.

LEGARE, C. A.; RAUP-KONSAVAGE, W. M.; VRANA, K. E. **Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals**. *Pharmacology*, v. 107, n. 3–4, p. 131–149, 2022. Disponível em: www.karger.com/pha. Acesso em: 10 mar. 2022.

LO PRETE, A. C.; KISHI, M. A. Farmacologia dos canabinoides. *Em*: CALADO, T.; KISHI, M. A.; LO PRETE, A. C. (org.). **Cannabis Medicinal no Brasil**. 1. ed. São Paulo: Cia Farmacêutica, 2021. p. 73-93.

LUCAS, C. J.; GALETTIS, P.; SCHNEIDER, J. **The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids**. *British Journal of Clinical Pharmacology*. v. 84, n. 11, p. 2477-2482, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30001569/>. Acesso em: 14 abr. 2022.

MACCALLUM, C. A.; RUSSO, E. B. **Practical considerations in medical cannabis administration and dosing**. *European Journal of Internal Medicine*. v. 49, p. 12-19, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.004>. Acesso em: 10 jul. 2023.

MACEDO, A. C. *et al.* **Online information on medical cannabis is not always aligned with scientific evidence and may raise unrealistic expectations**. *Journal of Cannabis Research*. v. 4, n. 1, p. 37, 2022. Disponível em: <https://icannabisresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s42238-022-00145-w>. Acesso em: 05 jul. 2023.

MACKAY R.; PHILLIPS, K. **The Legal Regulation of Marijuana in Canada and Selected Other Countries**. Delhi: Library of Parliament, 2016. Disponível em: <https://lop.parl.ca/staticfiles/PublicWebsite/Home/ResearchPublications/BackgroundPapers/PDF/2016-94-e.pdf>. Acesso em: 10 jul. 2023.

MAHMOUDINOODEZH, H. *et al.* **The Transdermal Delivery of Therapeutic Cannabinoids**. *Pharmaceutics*, vol. 14, n. 438, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8876728/pdf/pharmaceutics-14-00438.pdf>. Acesso em: 25 abr. 2022.

MILLAR, S. A. *et al.* **A systematic review on the pharmacokinetics of cannabidiol in humans**. *Frontiers in Pharmacology*, vol. 26, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6275223/pdf/fphar-09-01365.pdf>. Acesso em: 19 abr. 2022.

MILLER, I. *et al.* **Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome**. *JAMA Neurology*. v. 77, n. 5, p. 613, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32119035/>. Acesso em: 10 jul. 2023.

MOTA, D. M. *et al.* **Uso terapêutico de produtos à base de canabidiol no Brasil: estudo descritivo, 2014–2017.** Vigilância Sanitária em Debate. v. 7, n. 4, p. 26, 2019. Disponível em: <https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/1338/1095>. Acesso em: 18 abr. 2022.

NABBOU, R.; THIELE, E. A. **The role of cannabinoids in epilepsy treatment: a critical review of efficacy results from clinical trials.** Epileptic Disorders. v. 22, n. S1, p. S23-S28, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1684/epd.2019.1124>. Acesso em: 10 jul. 2023.

NUTT, D. **Estimating drug harms: A risky business?** Centre for Crime and Justice Studies. Briefing 10, p. 11, 2009. Disponível em: <https://www.crimeandjustice.org.uk/sites/crimeandjustice.org.uk/files/Estimating%20drug%20harm%20s.pdf>. Acesso em: 05 jul. 2023.

NUTT, D. J.; KING, L. A.; PHILLIPS, L. D. **Drug harms in the UK: A multicriteria decision analysis.** The Lancet. v. 376, n. 9752, p. 1558-1565, 2010. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(10\)61462-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)61462-6/fulltext). Acesso em: 05 jul. 2023.

OLIVEIRA, M. B. de; VIEIRA, M. S.; AKERMAN, M. **Cannabis self-cultivation and social technology.** Saúde e Sociedade. v. 29, n. 3, 2020. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/sausoc/article/view/176115>. Acesso em: 05 jul. 2023.

PERFEITO, J. P. S. **Atualidades - Autorização Sanitária de produtos de Cannabis.** Revista A Flora, n. 1, p. 20, 2020. Disponível em: <https://www.revista-aflora.com.br/copia-atual-1>. Acesso em: 30 out. 2023.

PERFEITO, J. P. S. **Regulation of Cannabis-derived products for medical purposes in Brazil.** BioBr, Special Publication of Brazilian Pharma & Health, 6th edition, p. 62, 2022. Disponível em: <https://conteudo.biominas.org.br/revista-biobr-2022>. Acesso em: 30 out. 2023.

PERTWEE, R. **Handbook of Cannabis.** Oxford University Press, 2014. *E-book*. Disponível em: <https://oxford.universitypressscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780199662685.001.0001/acprof-9780199662685>. Acesso em: 9 mar. 2022.

RUSSO, E. B. **Current therapeutic cannabis controversies and clinical trial design issues.** Frontiers in Pharmacology, [s. l.], v. 7, 2016. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2016.00309/full>. Acesso em: 05 jul. 2023.

RUSSO, E. B. **Taming THC: Potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects.** British Journal of Pharmacology. v. 163, n. 7, p. 1344-1364, 2011.

Disponível em: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x>. Acesso em: 12 abr. 2022.

RUSSO, E.; GROTENHERMEN, F. **The Handbook of Cannabis Therapeutics: From Bench to Bedside.** *E-book*, 2014. Disponível em: http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=FI2hAwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Handbook+of+Cannabis+Therapeutics+From+Bench+to+Bedside&ots=TsVpsfU_p&sig=htMjdG9OY-JEQ8SBzAU0IPZMD4c. Acesso em: 05 jul. 2023.

RUSSO, E. B.; MARCU, J. **Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads.** *Em: Advances In Pharmacology: Academic Press Inc.*, 2017. v. 80, p. 67-134. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1054358917300273>. Acesso em: 27 jan. 2021.

SARMA, N. D. *et al.* **Cannabis Inflorescence for Medical Purposes: USP Considerations for Quality Attributes.** *Journal of Natural Products*. v. 83, n. 4, p. 1334-1351, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01200>. Acesso em: 05 jul. 2023.

SARRIS, J. *et al.* **Medicinal cannabis for psychiatric disorders: A clinically-focused systematic review.** *BMC Psychiatry*. v. 20, n. 1, p. 1–14, 2020. Disponível em: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-019-2409-8>. Acesso em: 20 dez. 2021.

SEDDON, T.; FLOODGATE, W. **Regulating Cannabis.** Cham: Springer International Publishing, 2020. *E-book*. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-52927-7>. Acesso em: 05 jul. 2023.

SMALL, E. **Evolution and Classification of Cannabis sativa (Marijuana, Hemp) in Relation to Human Utilization.** *The Botanical Review*, v. 81, n. 3, p. 189-294, 2015. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s12229-015-9157-3>. Acesso em 04 jul. 2023.

SOUZA, M. R. de. **Desenvolvimento de proposta de monografia farmacopeica de inflorescências de Cannabis sativa L.** 2022. 273 f. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2022.

SOUZA, M. R. de; HENRIQUES, A. T.; LIMBERGER, R. P. **Medical cannabis regulation: an overview of models around the world with emphasis on the Brazilian scenario.** *Journal of Cannabis Research*, v. 4, n. 1, p. 33, 2022. Disponível em: <https://icannabisresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s42238-022-00142-z>. Acesso em: 20 jun. 2022.

STASILOWICZ, A. *et al.* **Cannabis sativa L. as a natural drug meeting the criteria of a multitarget approach to treatment.** International Journal of Molecular Science, v. 22, n. 2, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/2/778>. Acesso em: 06 abr. 2022.

STOCKINGS, E. *et al.* **Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: A systematic review of controlled and observational evidence.** Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, v. 89, n. 7, p. 741-753, 2018. Disponível em: <https://innp.bmj.com/content/89/7/741>. Acesso em: 20 dez. 2021.

UNITED NATIONS. **Commentary on the Single Convention on narcotic drugs, 1961.** New York, United States: [s. n.], 1973. Disponível em: <https://trove.nla.gov.au/work/10876569>. Acesso em: 13 set. 2020.

UNITED NATIONS COMMISSION ON NARCOTIC DRUGS. **CND votes on recommendations for cannabis and cannabis-related substances.** CND Press Statement, [s. l.], 2020. Disponível em: https://www.unodc.org/documents/commissions/CND/CND_Sessions/CND_63Reconvened/Press_statement_CND_2_December.pdf. Acesso em: 13 dez. 2020.

UNITED NATIONS COMMISSION ON NARCOTIC DRUGS. **Report on the reconvened sixty-third session (2-4 December 2020).** New York, United States: [s. n.], 2020. Disponível em: <https://undocs.org/E/2020/28/Add.1>. Acesso em: 24 fev. 2021.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME. **The International Drug Control Conventions.** New York, United States: [s. n.], 2013. Disponível em: https://www.unodc.org/documents/commissions/CND/Int_Drug_Control_Conventions/Ebook/The_International_Drug_Control_Conventions_E.pdf. Acesso em: 23 fev. 2021.

WHITING, P. F. *et al.* **Cannabinoids for Medical Use: a Systematic Review and Meta-analysis.** JAMA, v. 313, n. 24, p. 2456-2473, 2015. Disponível em: <https://jamanetwork.com/>. Acesso em: 23 mar. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Cannabis and Cannabis resin. Report of the Thirty-sixth Meeting of the WHO Expert Committee on Drug Dependence.** [S. l.: s. n.], 2014. Disponível em: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/controlled-substances/cannabis-and-cannabis-resin.pdf>. Acesso em: 10 jul. 2023.

ANEXO I

Questionário respondido pelos participantes da consulta à população via E-Participa

Identificação dos participantes
Selecione o país onde você se encontra:
Em qual Unidade da Federação?
Qual é o seu município?
Por favor, selecione se você é: [pessoa física] [pessoa jurídica]
<i>(para pessoa física)</i> Insira o seu nome completo:
<i>(para pessoa física)</i> Insira o seu CPF
<i>(para pessoa jurídica)</i> Qual a sua razão social?
<i>(para pessoa jurídica)</i> Informe o seu CNPJ
Informe o seu e-mail:
Por favor, selecione o(s) perfi(s) que mais se adequa(m) a você: [Pacientes e seus cuidadores/responsáveis] [Médicos prescritores] [Farmacêuticos] [Pesquisadores] [Setor produtivo] [Laboratórios analíticos] [Outros]
<i>(para médicos)</i> Qual a sua especialidade?
Questões direcionadas aos pacientes e seus cuidadores/responsáveis
Qual foi a motivação para iniciar o tratamento com produto ou medicamento obtido a partir de Cannabis sativa?
Há quanto tempo se trata com produto ou medicamento à base de Cannabis?
Qual é o produto ou medicamento utilizado (conforme informações da sua rotulagem)?
É feito uso de outro(s) medicamento(s) ao mesmo tempo?
Se sim, quais?
Houve tentativa de tratamento prévio com outro medicamento antes do uso de derivados de Cannabis?
Se sim, quais?
Como tem sido a experiência de uso? Houve melhoria da qualidade de vida? As expectativas foram atendidas?
Houve alguma reação adversa ao produto?
Se sim, foi relatada de alguma forma?
Houve alguma queixa técnica sobre o produto?
Se sim, foi relatada de alguma forma?

Já encontrou alguma dificuldade de acesso aos produtos de Cannabis ou medicamentos que utiliza?
Se sim, quais? [Custo] [Disponibilidade em Farmácia] [Obtenção da prescrição médica] [Outros]
Gostaria de incluir informações adicionais sobre a(s) opção(ões) selecionada(s)?
Você tem dúvidas relacionadas ao tratamento ou aos produtos de Cannabis?
Por favor, descreva as suas dúvidas.
As informações para esclarecimento dessas dúvidas foram facilmente encontradas?
Quais as expectativas em relação à regulação do acesso a produtos de Cannabis para fins medicinais no país?
Questões direcionadas aos médicos prescritores
Você tem conhecimento sobre a categoria de produtos de Cannabis, definida pela RDC nº 327/2019?
Como teve acesso a informações sobre essa categoria?
Você já prescreveu ou tem intenção de prescrever produtos de Cannabis ou medicamentos obtidos a partir de Cannabis sativa?
Caso já tenha prescrito, como tem sido a experiência de prescrição?
No caso específico dos produtos de Cannabis, que não têm indicações e posologia definidas, na sua percepção: [Há dificuldades na escolha do produto adequado para cada indicação, conforme as condições clínicas de cada paciente] [Explique:] [Há dificuldades quanto à definição da posologia e modo de uso] [Explique:] [Não vejo dificuldades]. [Explique:]
Você possui acesso adequado às informações provenientes de estudos não clínicos e clínicos que sejam suficientes para suportar o seu processo de tomada de decisão?
Quais meios de acesso você utiliza para obter informações provenientes de estudos clínicos e não clínicos, conforme pergunta anterior?
Na sua opinião, quais seriam os meios adequados para obter informações de estudos não clínicos e clínicos, neste caso?
Como tem sido o acompanhamento das respostas dos pacientes ao tratamento? As expectativas têm sido atendidas?
Já recebeu relatos de eventos adversos ou queixas técnicas sobre os produtos?
Se sim, indique em linhas gerais quais tipos de relatos foram recebidos e como procedeu nesses casos.
Você considera que seria importante ter acesso a materiais informativos adicionais, com informações técnicas específicas dos produtos de Cannabis, para apoiá-lo no processo de tomada de decisão?

Se sim, quais formas de divulgação, na sua opinião, seriam mais adequadas?
Em relação ao limite atualmente definido na RDC nº 327/2019 para a concentração de tetraidrocanabinol (THC) e às restrições aos produtos que contenham esse canabinoide em concentrações superiores a esse limite, você entende que são adequados?
Se não, qual seria a sua proposta para revisão (favor citar as referências técnico-científicas que a embasem)?
Em relação às restrições relacionadas às vias de administração dos produtos de Cannabis atualmente dispostas na RDC nº 327/2019, você entende que são adequadas?
Qual seria a sua proposta para revisão e com base em quais referências técnico-científicas?
Você considera que os controles relativos à prescrição e dispensação dos produtos de Cannabis definidos na RDC nº 327/2019 e Portaria nº 344/1998 são adequados? Por favor, justifique:
Quais as expectativas em relação à regulação dos produtos de Cannabis para fins medicinais no país, considerando a necessidade de promoção do seu uso racional?
Questões direcionadas aos farmacêuticos
Você tem conhecimento sobre a categoria de produtos de Cannabis, definida pela RDC nº 327/2019?
Como você teve acesso às informações sobre essa categoria?
Você já dispensou produtos de Cannabis ou medicamentos obtidos a partir de Cannabis sativa?
Tem alguma observação que considere relevante em relação a eventuais dificuldades ou desafios que tenha encontrado nesse processo?
Teve acesso a informações que o apoiassem nesse processo, inclusive no que diz respeito a orientações prestadas ao paciente?
Você já recebeu relatos de eventos adversos ou queixas técnicas sobre os produtos?
Se sim, indique em linhas gerais quais tipos de relatos foram recebidos e como procedeu nesses casos.
Você considera que os controles relativos à prescrição e dispensação dos produtos de Cannabis definidos na RDC nº 327/2019 e Portaria nº 344/1998 são adequados? Por favor, justifique a sua resposta:
Quais as expectativas em relação à regulação dos produtos de Cannabis para fins medicinais no país, considerando a necessidade de promoção do seu uso racional?
Questões direcionadas aos pesquisadores
Qual a sua experiência com pesquisas envolvendo o uso medicinal de Cannabis sativa?
Quais as dificuldades enfrentadas durante o planejamento e a condução dos estudos?
Houve impedimentos ou possui conhecimento de dificuldades na aquisição de insumos e padrões para realização das pesquisas com produtos de Cannabis ou medicamentos obtidos a partir de Cannabis sativa? Descreva os principais obstáculos.

Em relação ao limite atualmente definido na RDC nº 327/2019 para a concentração de tetraidrocanabinol (THC) e às restrições aos produtos que contenham esse canabinoide em concentrações superiores a esse limite, você entende que são adequados? Qual seria a sua proposta para revisão? (Por favor, citar as referências técnico-científicas).
Em relação às restrições relacionadas às vias de administração dos produtos de Cannabis atualmente dispostas na RDC nº 327/2019, você entende que são adequadas? Qual seria a sua proposta para revisão? (Por favor, citar as referências técnico-científicas).
Quais as suas expectativas em relação à regulação do acesso à Cannabis sativa no país para fins medicinais e científicos?
Questões direcionadas aos representantes do setor produtivo
Qual a atividade desempenhada pela empresa que representa? [Fabricante de IFA] [Fabricante de produto farmacêutico] [Importadora] [Distribuidora] [Outros]
A empresa possui produto de Cannabis já autorizado nos termos da RDC nº 327/2019 ou em processo de avaliação?
Tem interesse em atuar no mercado farmacêutico de produtos e medicamentos obtidos da Cannabis Sativa? Em qual setor teria interesse?
Houve dificuldades em relação ao atendimento aos requisitos dispostos na RDC nº 327/2019 (ex.: obtenção de certificações e autorizações; reunião e organização da documentação técnica; controle da qualidade e estabilidade; adequações do produto e de rotulagem, encaminhamento de dados analíticos à Anvisa)? Quais dificuldades foram encontradas?
Como tem sido a relação/comunicação da empresa com profissionais prescritores? De que forma(s) tem ocorrido esses contatos?
Quais as principais dificuldades enfrentadas nesse processo?
Considerando que, conforme previsto na RDC nº 327/2019, as linhas de produção de produtos de Cannabis deverão ter CBPF emitido pela Anvisa a partir de dezembro de 2022, a empresa já se adequou ou tem tomado providências para adequação a esse dispositivo?
Considera que a RDC nº 327/2019 seja de fácil leitura e interpretação?
Tem sugestões para aprimoramento do texto para melhor compreensão?
Na sua opinião, seria útil a publicação pela Anvisa de um documento complementar orientativo (ex.: Guia ou Informe) abordando os requisitos técnicos dispostos em norma? Justifique.
Quais as suas expectativas em relação à regulação do acesso à Cannabis sativa no país para fins medicinais e científicos?

Considerando o atual estado da arte das evidências científicas de segurança e eficácia relacionadas ao uso terapêutico da Cannabis sativa ou seus derivados para determinadas condições clínicas, você entende que há, no momento, respaldo técnico suficiente para subsidiar a regularização de produtos atualmente enquadrados na categoria de produtos de Cannabis como medicamentos? Por favor, justifique a sua resposta anterior.
Questões direcionadas aos representantes de laboratórios analíticos
Presta serviços analíticos de controle de qualidade em produto de Cannabis já autorizado nos termos da RDC nº 327/2019?
Houve dificuldades em relação ao atendimento aos requisitos dispostos na RDC nº 327/2019? Quais as dificuldades encontradas? Comente.
Considera que a RDC nº 327/2019 seja de fácil leitura e interpretação?
Você tem sugestões referentes ao aprimoramento do texto para melhor compreensão?
Na sua opinião, seria útil a publicação pela Anvisa de um documento complementar orientativo abordando os requisitos técnicos dispostos em norma? (Ex.: Guia ou Informe). Por favor, justifique a sua resposta.
Tem acesso ou possui conhecimento de metodologia validada para análises em produtos de Cannabis ou medicamentos obtidos a partir de Cannabis sativa? Por favor, explique.
Houve impedimentos ou possui conhecimento de dificuldades na aquisição de insumos e padrões para realização de ensaios de controle de qualidade em produtos de Cannabis ou medicamentos obtidos a partir de Cannabis sativa? Por favor, descreva os principais obstáculos enfrentados.
Quais as expectativas em relação à regulação do acesso à Cannabis sativa no país para fins medicinais e científicos?
Questões direcionadas a participantes de outros perfis, não enquadrados nos anteriores
Por favor, mencione qual o outro perfil:
Como você descreveria a sua relação/interesse quanto ao tema do uso medicinal de Cannabis sativa?
Você ou alguém sob os seus cuidados tem interesse em iniciar o tratamento com produtos ou medicamentos à base de Cannabis sativa com acompanhamento médico? Por favor, indique quais os motivos do seu interesse.
Caso já tenha buscado por medicamentos ou produtos de Cannabis, encontrou alguma dificuldade que tenha impedido o acesso? [Custo] [Disponibilidade em Farmácia] [Obtenção da prescrição médica] [Não se aplica.]
Gostaria de incluir informações adicionais sobre a(s) opção(ões) selecionada(s)?
Quais suas expectativas em relação à regulação do acesso à Cannabis sativa no País para fins medicinais e científicos?

Questões referentes à revisão do texto da RDC 327/2019, direcionadas aos participantes de todos os perfis
Você tem sugestões ou contribuições relacionadas à perspectiva de revisão da RDC nº 327/2019?
Você tem sugestões ou contribuições sobre o CAPÍTULO I da RDC nº 327/2019 (DISPOSIÇÕES INICIAIS)?
<i>(se sim)</i> Insira aqui suas sugestões ou contribuições sobre o CAPÍTULO I da RDC nº 327/2019:
Por favor, faça o upload dos arquivos que embasam a sua resposta.
Você tem sugestões ou contribuições sobre o CAPÍTULO II da RDC nº 327/2019 (DAS DISPOSIÇÕES GERAIS)?
<i>(se sim)</i> Insira aqui suas sugestões ou contribuições sobre o CAPÍTULO II da RDC nº 327/2019:
Por favor, faça o upload dos arquivos que embasam a sua resposta.
Você tem sugestões ou contribuições sobre o CAPÍTULO III da RDC nº 327/2019 (DA AUTORIZAÇÃO SANITÁRIA)?
<i>(se sim)</i> Insira aqui suas sugestões ou contribuições sobre o CAPÍTULO III da RDC nº 327/2019:
Por favor, faça o upload dos arquivos que embasam a sua resposta.
Você tem sugestões ou contribuições sobre o CAPÍTULO IV da RDC nº 327/2019 (DAS ALTERAÇÕES NA AUTORIZAÇÃO SANITÁRIA)?
<i>(se sim)</i> Insira aqui suas sugestões ou contribuições sobre o CAPÍTULO IV da RDC nº 327/2019:
Por favor, faça o upload dos arquivos que embasam a sua resposta.
Você tem sugestões ou contribuições sobre o CAPÍTULO V da RDC nº 327/2019 (DOS CONTROLES)?
<i>(se sim)</i> Insira aqui suas sugestões ou contribuições sobre o CAPÍTULO V da RDC nº 327/2019:
Por favor, faça o upload dos arquivos que embasam a sua resposta.
Você tem sugestões ou contribuições sobre o CAPÍTULO VI da RDC nº 327/2019 (DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS)?
<i>(se sim)</i> Insira aqui suas sugestões ou contribuições sobre o CAPÍTULO VI da RDC nº 327/2019:
Por favor, faça o upload dos arquivos que embasam a sua resposta.
Questão geral, direcionada a todos os grupos
Considerando o contexto global da regulação do uso medicinal da Cannabis sativa e seus derivados no Brasil, você tem sugestões de outras medidas não normativas, a serem aplicadas em caráter complementar, no sentido de proteger a população de eventuais riscos e promover o uso racional desses produtos?






ANEXO II

Resultados de estudo *in silico* exploratório para classificação do canabidiol conforme classes de Cramer

14/04/2023, 11:35

AMBIT

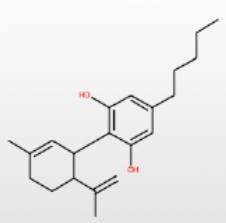
ambit  cefic  LRI 
The Long Road to the Future

Exact structure Similarity Substructure URL Enable fragment search CCCCC1=CC(=C(C(=C1)O)C2C=C(CCC2C(=C)C)C

Restrict the search within given dataset_

Names	cannabidiol
SMILES	<chem>CCCCc1cc(O)c(c(O)c1)C2C=C(C)CCC2(C)C=C</chem>
Std. InChI key	QHMSVQNZTUGM-UHFFFAOYSA-N
Std. InChI	InChI=1S/C21H30O2/c1-5-6-7-8-16-12-19(22)21(20(23)13-16)
Cramer rules	Intermediate (Class II)
Cramer rules, with extensions	Low (Class I)
Revised Cramer Decision Tree	Intermediate (Class II)
Verhaar scheme	Class 5 (Not possible to classify according to these rules)
Verhaar scheme (Modified)	Class 5 (Not possible to classify according to these rules)
Structure Alerts for the In vivo micronu...	< > No alerts for the micronucleus assay (Class II)
Kroes TTC decision tree	Substance would not be expected to be a safety concern

Structure diagram



Single view mode
Table view mode

Intermediate (Class II) ✓
Low (Class I)
High (Class III)

Q1. Normal constituent of the body **No**
 Q2. Contains functional groups associated with enhanced toxicity **No**
 Q3. Contains elements other than C,H,O,N,divalent S **No**
 Q5. Simply branched aliphatic hydrocarbon or a common carbohydrate **No**
 Q6. Benzene derivative with certain substituents **No**
 Q7. Heterocyclic **No**
 Q16. Common terpene **No**
 Q17. Readily hydrolysed to a common terpene **No**
 Q19. Open chain **No**
 23. Aromatic **Yes**
 27. Rings with substituents **Yes**
 Q28. More than one aromatic ring **No**
 30. Aromatic Ring with complex substituents **Yes**
 Q31. Is the substance an acyclic acetal or ester of substances defined in Q30? **No**
 32. Contains only the functional groups listed in Q30 or Q31 and those listed below. **Yes** Class Intermediate (Class II)

Extended Cramer rules
Intermediate (Class II)
Low (Class I) ✓
High (Class III)

Q1. Normal constituent of the body **No**
 Q2. Contains functional groups associated with enhanced toxicity **No**
 Q3. Contains elements other than C,H,O,N,divalent S **No**
 Q43. Possibly harmful divalent sulphur (not detected via Q3)... **No**
 Q5. Simply branched aliphatic hydrocarbon or a common carbohydrate **No**
 Q6. Benzene derivative with certain substituents **No**
 Q42. Possibly harmful analogue of benzene... **No**
 Q7. Heterocyclic **No**
 Q16. Common terpene **No**
 Q17. Readily hydrolysed to a common terpene **No**
 Q19. Open chain **No**
 23. Aromatic **Yes**
 27. Rings with substituents **Yes**
 Q28. More than one aromatic ring **No**
 Q30. Aromatic Ring with complex substituents **No**
 Q18. One of the list (see explanation) **No** Class Low (Class I)

Fonte: <https://apps.ideaconsult.net/data/ui/toxtree>



ANEXO III

Resultados de estudo *in silico* exploratório para classificação do Δ^9 - tetraidrocanabinol e do canabinol conforme classes de Cramer

ambit cefic LRI The Lowry Group Research Institute

Exact structure Similarity Substructure URL

Enable fragment search 1972-08-3

1972-08-3

Available structure attributes (1/1) Previous Next

CasRN 1972-08-3

Names (8aR,10aR)-8,8,9-trimethyl-3-pentyl-6H,6aH,7H,8H,10aH-benzo[*c*]isochromen-1-ol(8aR,10aR)-8,8,9

SMILES CC(C)(C)C1=CC=C2C(=C1)OC(C)(C)C3CCC(C)=CC23

Std. InChI key CYPFCXCEBYINGO-IAGOWNFOFSA-N

Std. InChI InChI=1S/C21H30O2/c1-5-7-8-15-12-18(22)/20-16-11-14(2)/9-10-17(18)21(3,4)23-19(20)13-15/h11

Cramer rules High (Class III)

Cramer rules, with extensions High (Class III)

Revised Cramer Decision Tree Intermediate (Class II)

Verhaar scheme Class 1 (narcosis or baseline toxicity)

Verhaar scheme (Modified) Class 1 (narcosis or baseline toxicity)

Structure Alerts for the in vivo micronucleus assay in rodents No alerts for the micronucleus assay (Class II)

Alert for SNAr identified. NO

Alert for Schiff base formation identified. NO

Alert for Michael Acceptor identified. NO

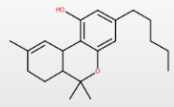
Alert for Acyl Transfer agent identified. NO

Alert for SN2 identified. NO

No skin sensitisation reactivity domains alerts identified. YES

Alert for SN1 identified. NO

Structure diagram



Toxtree modules (0/15) select expand run hide

✓ Cramer rules

Intermediate (Class II)

Low (Class I)

High (Class III) ✓

Q1 Normal constituent of the body No

Q2 Contains functional groups associated with enhanced toxicity No

Q3 Contains elements other than C,H,O,N,divalent S No

Q5 Simply branched aliphatic hydrocarbon or a common carbohydrate No

Q6 Benzene derivative with certain substituents No

7.Heterocyclic Yes

Q8 Lactone or cyclic diester No

Q10 3-membered heterocycle No

Q11 Has a heterocyclic ring with complex substituents. No

Q12 Heteroaromatic No

Q22 Common component of food No

Q33 Has sufficient number of sulphonate or sulphamate groups No Class High (Class III)

✓ Extended Cramer rules

Intermediate (Class II)

Low (Class I)

High (Class III) ✓

Q1 Normal constituent of the body No

Q2 Contains functional groups associated with enhanced toxicity No

Q3 Contains elements other than C,H,O,N,divalent S No

Q43 Possibly harmful divalent sulphur (not detected via Q3)... No

Q5 Simply branched aliphatic hydrocarbon or a common carbohydrate No

Q6 Benzene derivative with certain substituents No

Q42 Possibly harmful analogue of benzene... No

7.Heterocyclic Yes

Q8 Lactone or cyclic diester No

Q10 3-membered heterocycle No

Q11.Has a heterocyclic ring with complex substituents. No

Q12 Heteroaromatic No


Q22 Common component of food No

Q33.Has sufficient number of sulphonate or sulphamate groups No Class High (Class III)

✓ Revised Cramer Decision Tree

Intermediate (Class II) ✓

Showing from 1 to 1 in pages of 20 entries Previous Next Filter...

Diagram	CasRN	EC number	IUCLID 5 Refer	Cramer rules	Extended Cramer rules	Revised Cramer Decision Tree	Verhaar scheme for predicting toxicity mode of action	Verhaar scheme (modified) for predicting toxicity mode of action	Eye irritation	Skin irritation	Structure Alerts for the in vivo micronucleus assay in rodents
	1972-08-3			High (Class III)	High (Class III)	Intermediate (Class II)	Class 1 (narcosis or baseline toxicity)	Class 1 (narcosis or baseline toxicity)			No alerts for the micronucleus assay (Class II)

Fonte: <https://apps.ideaconsult.net/data/ui/toxtree>

ambit cefic LRI
 Exact structure Similarity Substructure URL

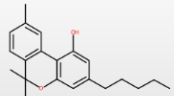
Enable fragment search 521-35-7

Filter the search within given dataset_

Available structure attributes (1/1) Previous Next

CasRN	521-35-7
Names	6,6,9-trimethyl-3-pentyl-8h-benzof[chromen-1-ol]Cannabinol
SMILES	CCCCc1cc(O)c3c(c1)OC(C)(C)c2ccc(C)cc23
Std. InChI key	VBGLYOFKLUHQG-UHFFFAQYSA-N
Std. InChI	InChI=1S:C21H26O2:1-5-6-7-8-15-12-18(22)20-16-11-14(2)9-10-17(16)21(3,4)23-19(20)13-15/h9-20
Cramer rules	High (Class III)
Cramer rules, with extensions	High (Class III)
Revised Cramer Decision Tree	Intermediate (Class II)
Verhaar scheme	Class 5 (Not possible to classify according to these rules)
Verhaar scheme (Modified)	Class 5 (Not possible to classify according to these rules)
Structure Alerts for the in vivo micronucleus assay in rodents	No alerts for the micronucleus assay (Class II)
Alert for SN1 identified.	NO
Alert for Schiff base formation identified.	NO
Alert for Michael Acceptor identified.	YES
Alert for Acyl Transfer agent identified.	NO
Alert for SN2 identified.	NO
No DNA binding alerts identified.	NO
Alert for SNAr identified.	NO

Structure diagram



Toxtree modules (0/15) select expand run hide

Crumer rules

- Intermediate (Class II)
- Low (Class I)
- High (Class III) ✓

Q1 Normal constituent of the body **No**
 Q2 Contains functional groups associated with enhanced toxicity **No**
 Q3 Contains elements other than C,H,O,N,divalent S **No**
 Q5 Simply branched aliphatic hydrocarbon or a common carbohydrate **No**
 Q6 Benzene derivative with certain substituents **No**
 7.Heterocyclic **Yes**
 Q8.Lactone or cyclic diester **No**
 Q10.3-membered heterocycle **No**
 Q11.Has a heterocyclic ring with complex substituents **No**
 Q12.Heteroaromatic **No**
 Q22.Common component of food **No**
 Q33.Has sufficient number of sulphonate or sulphamate groups **No** Class High (Class III)

Extended Cramer rules


- Intermediate (Class II)
- Low (Class I)
- High (Class III) ✓

Q1 Normal constituent of the body **No**
 Q2 Contains functional groups associated with enhanced toxicity **No**
 Q3 Contains elements other than C,H,O,N,divalent S **No**
 Q43.Possibly harmful divalent sulphur (not detected via Q3)... **No**
 Q5 Simply branched aliphatic hydrocarbon or a common carbohydrate **No**
 Q6 Benzene derivative with certain substituents **No**
 Q42.Possibly harmful analogue of benzene... **No**
 7.Heterocyclic **Yes**
 Q8.Lactone or cyclic diester **No**
 Q10.3-membered heterocycle **No**
 Q11.Has a heterocyclic ring with complex substituents. **No**
 Q12.Heteroaromatic **No**
 Q22.Common component of food **No**
 Q33.Has sufficient number of sulphonate or sulphamate groups **No** Class High (Class III)

Revised Cramer Decision Tree

- Intermediate (Class II) ✓

Showing from 1 to 1 in pages of 20 entries Previous Next

Diagram	CasRN	EC number	IUCLID 5 Refer	Cramer rules	Extended Cramer rules	Revised Cramer Decision Tree	Verhaar scheme for predicting toxicity mode of action	Verhaar scheme (modified) for predicting toxicity mode of action	Eye irritation	Skin irritation	Structure Alerts for the in vivo micronucleus assay in rodents	Skin sensitisation
	521-35-7			High (Class III)	High (Class III)	Intermediate (Class II)	Class 5 (Not possible to classify according to these rules)	Class 5 (Not possible to classify according to these rules)			No alerts for the micronucleus assay (Class II)	

Fonte: <https://apps.ideaconsult.net/data/ui/toxtree>