

VOTO Nº 7/2022/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.937675/2020-17

Trata-se de proposta de abertura de processo regulatório e de minuta de Resolução da Diretoria Colegiada – RDC, apresentada pela Gerência de Produtos Controlados – GPCON, da Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária – GGMON, para atualização de lista do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998.

Área responsável: Gerência de Produtos Controlados (GPCON/GGMON/DIRE5)

Agenda Regulatória 2021-2023: Não é projeto regulatório da Agenda (Atualização periódica)

Relator: Alex Machado Campos

1. **Relatório**

Trata-se de proposta de abertura de processo regulatório e minuta de Resolução da Diretoria Colegiada – RDC, apresentada pela Gerência de Produtos Controlados – GPCON, da Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária – GGMON, para atualização de lista do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998^[1].

A atualização em comento visa a inclusão nominal da substância escetamina na lista B1 da Portaria SVS/MS nº 344/1998, e foi encaminhada pela Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia (GESEF/GGMED), tendo em vista que estava em avaliação pedido de registro de medicamento novo (Spravato®) pela empresa Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda., contendo a referida substância. O medicamento teve seu registro deferido, conforme a RE nº 4.413, de 29/10/2020, publicada em 03/11/2020. Ademais, a minuta prevê a migração da substância cetamina da lista C1 para a lista B1.

Baseado no conjunto de evidências avaliadas na Nota técnica 282/2020/SEI/GPCON/GGMON/DIRE5/ANVISA (SEI 1223718), no que se refere às características da substância escetamina, os riscos inerentes de sua utilização, o potencial de abuso de tal substância e, ainda, com base no tipo de controle adotado pelos países consultados nos quais o medicamento já se encontra registrado, sugere-se a inclusão da escetamina na Lista B1 do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998.

Na época da análise, a GPCON, em consultas preliminares ao Datavisa e à Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED/DIRE2), verificou que não havia medicamento registrado e comercializado contendo a Denominação Comum Brasileira - DCB nº 11146, referente ao cloridrato de escetamina (CAS nº 33643-47-9) e a DCB nº 03509, da escetamina (CAS nº 33643-46-8), objeto da presente atualização.

Ocorre que, em 10 de dezembro de 2020, conforme consta no Despacho nº 507/2020/SEI/GPCON/GGMON/DIRE5/ANVISA (SEI 1265010), a GPCON tomou conhecimento de processo encaminhado à Anvisa pelo Laboratório Cristália, com o intuito de alterar a DCB de seu medicamento Ketamin (cloridrato de dextrocetamina), já registrado e comercializado no País. Nesse pleito, a empresa pretendia alterar a DCB do seu insumo cloridrato de dextrocetamina, DCB nº 09661 (CAS 33795-24-3), para cloridrato de escetamina, DCB nº 11146, alegando que se trata de insumo ativo que compõe o medicamento desde 1999.

A proposta regulatória em análise foi incluída na pauta da Reunião Ordinária Pública – ROP 23/2020, realizada nos dias 15 e 16/12/2020, contudo, foi retirada de pauta, vez que a Quinta Diretoria entendeu necessário apurar as informações reportadas no Despacho nº 507/2020/SEI/GPCON/GGMON/DIRE5/ANVISA antes de prosseguir com os trâmites regulatórios.

Além da questão relativa ao registro do produto, cumpre reportar que a substância cetamina foi incluída na RDC nº 483/2021, razão pela qual a Quinta Diretoria considerou prudente que a proposta em tela fosse retomada após o fim da vigência da referida Resolução (SEI nº 1546485).

É o relatório. Passa-se à análise.

2. **Análise**

O objetivo específico desta ação regulatória consiste em atualizar as Listas de controle do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998, com a inclusão da substância ESCETAMINA na Lista B1 (Lista das outras substâncias sujeitas a controle especial) e reclassificação da substância CETAMINA, da Lista C1 para a Lista B1. Com a inclusão, passam a ser aplicadas às substâncias, bem como aos medicamentos que as contenham, todas as medidas de controle estabelecidas pela Portaria SVS/MS nº 344/1998.

Conforme explanado no Parecer nº 32/2022/SEI/GPCON/GGMON/DIRE5/ANVISA (SEI nº 1780533), a Portaria SVS/MS nº 344/1998 é a norma sanitária que dispõe sobre as medidas de controle e classifica as substâncias entorpecentes, precursoras, psicotrópicas e outras sob controle especial. São consideradas substâncias sujeitas a controle especial no Brasil aquelas elencadas no Anexo I da Portaria. Os medicamentos sujeitos a controle especial, ou controlados, são aqueles que apresentam em sua composição as substâncias listadas no referido Anexo.

As listas da referida Portaria elencam todas as substâncias descritas nas Convenções Internacionais e incluem, adicionalmente, outros compostos que o País considera necessário o seu controle, dado o potencial de causar danos à saúde. A atualização do Anexo I é realizada por meio de Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) da ANVISA, sempre que é identificada a necessidade de inclusão, retirada ou alteração de substância nas listas.

A Portaria é composta por 16 listas, nas quais estão relacionadas as substâncias controladas e o tipo de receituário a que estão sujeitos os medicamentos à base destas substâncias, de acordo com suas características e potencial de risco que apresentam.

A1 – LISTA DAS SUBSTÂNCIAS ENTORPECENTES (Sujeitas a Notificação de Receita "A")

A2 – LISTA DAS SUBSTÂNCIAS ENTORPECENTES DE USO PERMITIDO SOMENTE EM CONCENTRAÇÕES ESPECIAIS (Sujeitas a Notificação de Receita "A")

A3 – LISTA DAS SUBSTÂNCIAS PSICOTRÓPICAS (Sujeita a Notificação de Receita "A")

B1 – LISTA DAS SUBSTÂNCIAS PSICOTRÓPICAS (Sujeitas a Notificação de Receita "B") - grifo nosso

B2 – LISTA DAS SUBSTÂNCIAS PSICOTRÓPICAS ANOREXÍGENAS (Sujeitas a Notificação de Receita "B2")

C1 – LISTA DAS OUTRAS SUBSTÂNCIAS SUJEITAS A CONTROLE ESPECIAL (Sujeitas a Receita de Controle Especial em duas vias) - grifo nosso

C2 – LISTA DE SUBSTÂNCIAS RETINÓICAS (Sujeitas a Notificação de Receita Especial)

C3 – LISTA DE SUBSTÂNCIAS IMUNOSSUPRESSORAS (Sujeita a Notificação de Receita Especial)

C5 – LISTA DAS SUBSTÂNCIAS ANABOLIZANTES (Sujeitas a Receita de Controle Especial em duas vias)

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

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

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

Dessa forma, compete à Anvisa atualizar a lista de substâncias sujeitas a controle especial no Brasil constante no Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998.

Em relação à inclusão de novas substâncias na Portaria 344/98, motivada por registro de medicamento novo, destaco a Orientação de Serviço Conjunta nº 001/2014, pactuada entre a Gerência Geral de Medicamentos (GGMED) e a Gerência de Produtos Controlados (GPCON), que estabelece procedimento para avaliação e inserção de substâncias de novos medicamentos no Anexo I da referida Portaria. De acordo com essa Orientação, se houver indicação de deferimento de registro, a GG MED deve informar à GPCON, bem como apresentar informações sobre o medicamento, de forma a subsidiar a inclusão do ativo nas listas das substâncias sujeitas a controle especial constantes da Portaria nº 344/98.

Em cumprimento ao rito de atualização dessas listas, a GESEF, por meio do Memorando nº 118/2020/SEI/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA, informou que a empresa Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. protocolizou pedido Registro de Medicamento Novo, denominado Spravato®, cujo princípio ativo é a escetamina, na concentração de 28 mg de escetamina/ 0,2ML (nº do processo 25351.068398/2019-41).

De acordo com a bula do produto, Spravato® é indicado para Transtorno Depressivo Maior em adultos que não tenham respondido adequadamente a pelo menos dois

antidepressivos diferentes com dose e duração adequadas para tratar o atual episódio depressivo moderado a grave (depressão resistente ao tratamento) em combinação com antidepressivos orais (tais como ISRS – Inibidores seletivos da recaptação de serotonina e IRSN – Inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina). É indicado, em conjunto com terapia antidepressiva oral, para a rápida redução dos sintomas depressivos em pacientes adultos com Transtorno Depressivo Maior com comportamento ou ideação suicida aguda.

A escetamina, princípio ativo de Spravato®, apesar de não compor as listas de drogas discriminadas pelas convenções internacionais que tratam do assunto, apresenta potencial de uso abusivo, razão pela qual a área técnica avalia que sua inclusão na lista B1, da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998, é a mais adequada, em razão dos controles sanitários estabelecidos para esta categoria (SEI nº 1780533).

O potencial de uso abusivo de escetamina é uma preocupação que exige atenção, o que faz com que seja de extrema importância que todos os pacientes em uso da substância sejam rotineiramente monitorados para o surgimento de sinais de uso indevido e abuso. Para isso, é importante que o profissional de saúde competente se responsabilize pela prescrição e pelo monitoramento do uso por esses pacientes.

Nesse sentido, a área técnica avalia que a sua inclusão na Lista B1, da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998, é a mais adequada, tendo em vista que, para esta categoria, a prescrição, a numeração dos receituários - que possuem um modelo oficial - é concedida pela Autoridade Sanitária local e, portanto, por meio do gerenciamento desta atividade, se torna mais ágil o monitoramento das prescrições emitidas pelos profissionais, os quais já poderão ser previamente conhecidos, bem como possibilita quaisquer intervenções necessárias de forma mais eficiente.

Ademais, conforme consta na Nota Técnica nº 23/2021/SEI/GPCON/GGMON/DIRE5/ANVISA (SEI nº 1345903), paralelamente à inclusão da escetamina em lista do Anexo I da Portaria nº 344/98, encontrava-se em análise a reclassificação da cetamina, substância atualmente constante na lista C1. Isto porque a escetamina é o isômero S da cetamina. Desse modo, faz-se necessária a reavaliação e enquadramento da cetamina, já que estava sendo proposta a inclusão da escetamina na Lista B1 (LISTA DAS SUBSTÂNCIAS PSICOTRÓPICAS) da Portaria SVS/MS nº 344/1998. A cetamina possui ação anestésica.

Ainda no que diz respeito à cetamina, não foi localizado registro legal e válido, no país, de medicamento contendo a substância. A cetamina é discutida no Relatório Mundial sobre Drogas 2020 da UNODC como uma NPS (novas substâncias psicoativas), apesar de diferir significativamente de outras NPS. Nesse contexto, o relatório traz que, de acordo com dados dos Estados Unidos, há um indício de declínio no uso de NPS, estando relacionado, entre outros motivos, às diversas ondas de controle dessas substâncias, impostos a nível global e nacional, reforçando a importância de se adotar as medidas adequadas para o controle das drogas que possuem uso medicinal e potencial de abuso, uso indevido e desvio.

Apesar do indício de redução do uso das NPS, no geral, um total de 72 países em todas as regiões relataram apreensões de NPS sintético à UNODC durante o período de 2008 a 2018, sendo que a cetamina figura como a segunda substância mais apreendida no período de 2014 a 2018, apenas ficando atrás dos canabinóides sintéticos [2].

Assim, tendo em vista os riscos associados ao uso de cetamina, é imprescindível que sejam observados todos os controles aplicáveis em relação à sua prescrição, movimentação e dispensação. Além disso, a avaliação adequada do paciente pelo profissional de saúde, práticas de prescrição adequadas e distribuição e armazenamento

adequados são medidas apropriadas que ajudam a limitar a possibilidade de abuso e uso indevido da cetamina. Logo, de forma similar à escetamina, a área técnica avalia que a sua inclusão na Lista B1, da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998, é a mais adequada.

Visto que a proposta em comento implica em alterações de bula e rotulagem de produtos, além de questões de esgotamento de estoque, para subsidiar o presente voto manifestaram-se no processo regulatório a Coordenação de Inspeção e Fiscalização de Medicamentos (COIME/GIMED/GGFIS) e a Coordenação de Bula, Rotulagem, Registro Simplificado e Nome Comercial (CBRES/GGMED), com o objetivo de reportar os potenciais impactos da minuta proposta.

A COIME não vislumbrou impacto da norma no âmbito de suas competências (SEI nº 1385582).

A CBRES, por sua vez, fez os seguintes apontamentos, descritos na Nota Técnica nº 8/2021/SEI/CBRES/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI nº 1387358):

i) Sugere-se que seja adicionado o seguinte artigo à Portaria nº 344/98:

Art. 2º Os medicamentos à base das substâncias cetamina e escetamina devem conter na bula, em destaque, e nos rótulos das embalagens secundárias, na face frontal e em caixa alta, a frase "USO RESTRITO A HOSPITAIS", com tamanho mínimo de 30% da altura do maior caractere do nome comercial ou, na sua ausência, da denominação genérica, logo acima da faixa de restrição de prescrição, na face principal da embalagem

ii) Considerando tratar-se de informações de segurança, entendemos que as alterações de rotulagem de medicamentos à base de cetamina e escetamina poderão ser objeto de notificação à Anvisa por parte das empresas detentoras;

iii) Adicionalmente, considerando o reenquadramento dos medicamentos à base das substâncias de cetamina e escetamina na Lista B1 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998, cabe ressaltar que tal situação trará impacto na cor da faixa, que será alterada de vermelha para preta, bem como nas respectivas frases de advertência.

iiii) É importante esclarecer que o esgotamento de estoque de material de bula e embalagem segue o entendimento de que é a ação de fabricar e embalar os medicamentos fabricados em situações transitórias de regularidade técnica, ou seja, trata do tempo para a fabricação do produto com o material utilizando a arte antiga, portanto, aqui de 180 dias. Entendemos que esperar esse prazo para adequação de bula e rotulagem poderia trazer impacto crítico na segurança do paciente, uma vez que se trata de informações relacionadas à segurança, no entanto, como são medicamentos de uso em ambiente hospitalar, que possuem protocolos padrões de tratamento bem estabelecidos e consolidados pela comunidade médica brasileira, a CBRES entende ser possível o prazo de 180 dias para esgotamento de estoque.

A GPCON, em alinhamento ao posicionamento da CBRES, promoveu alterações na minuta de RDC proposta (SEI nº 1787597).

No tocante à dispensa de Análise de Impacto Regulatório (AIR) e de Consulta Pública (CP) e considerando o disposto no [Decreto nº 10.411, de 2020](#), a Gerência-Geral de Regulamentação e Boas Práticas Regulatórias (GGREG) orientou as unidades da Anvisa sobre os procedimentos a serem adotados para as propostas regulatórias de temas de atualização periódica, destacando que devem ser observadas as orientações do fluxo de regulação geral, determinadas pela Portaria nº 162, de 2021, e pela Orientação de Serviço - [OS nº 96, de 2021](#) (SEI 1427766). Assim, na prática, as propostas de atualização periódica em andamento ou a iniciar, e que prevejam alguma dispensa, deverão se basear nas hipóteses de dispensa de Análise de Impacto Regulatório (AIR) e de Consulta Pública (CP) previstas na Portaria nº 162, de 2021.

A GPCON justifica a dispensa de Análise de Impacto Regulatório (AIR), por tratar-se de norma de baixo impacto, e de Consulta Pública (CP), em razão da realização de CP mostrar-se improdutiva, considerando a finalidade e os princípios da eficiência,

razoabilidade e proporcionalidade administrativas (SEI nº 1780523; 1780533).

A GPROR, por meio do Despacho nº 77/2022/SEI/GPROR/GGREG/GADIP/ANVISA (SEI nº 1781256), informou que o processo regulatório foi instruído com todos os documentos necessários à abertura da proposta regulatória, conforme estabelecido na Portaria nº 162, de 12/03/2021 e na Orientação de Serviço nº 96, de 12 de março de 2021.

Por fim, ressalto que a minuta de RDC (SEI nº 1787597) prevê o início de vigência da norma no dia 2 de maio do ano corrente, a fim de garantir a previsibilidade necessária e dirimir impactos na transição das legislações. Este é um prazo considerado razoável para que as empresas se organizem para atender às novas exigências advindas da alteração proposta, conforme consta na Nota Técnica nº 23/2021/SEI/GPCON/GGMON/DIRE5/ANVISA (SEI nº 1345903).

3. Voto

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

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

Diante do exposto, **VOTO pela APROVAÇÃO** de abertura do processo administrativo de regulação e proposta de RDC que dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998 (inclusão da substância escetamina na lista B1 do Anexo I Portaria SVS/MS nº 344/1998, bem como a migração da cetamina da lista C1 para a lista B1 do citado Anexo I).

É o Voto que submeto à apreciação da Diretoria Colegiada.

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

[2] UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME (UNODC). *World Drug Report 2020*. Disponível em: <<https://wdr.unodc.org/wdr2020/index.html>>. Acesso em: 01 de fevereiro de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Alex Machado Campos, Diretor**, em 23/02/2022, às 11:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1733044** e o código CRC **7E3D977E**.