



NOTA TÉCNICA Nº 92/2024/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.804483/2024-41

Solicitação de informações sobre Semaglutida Sintética e Tirzepatida

1. Relatório

A ANVISA vem recebendo questionamentos sobre a possibilidade de manipulação em farmácias magistrais de medicamentos contendo semaglutida e tirzepatida, bem como sobre eventual atuação da ANVISA frente a proteção industrial envolvendo estes IFAS

2. Análise

SEMAGLUTIDA

A semaglutida é um medicamento utilizado no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e, mais recentemente, aprovado para o controle de peso em casos de obesidade. Ela atua como um agonista do receptor de GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1), promovendo a liberação de insulina e reduzindo a secreção de glucagon, o que auxilia no controle glicêmico. Além disso, a semaglutida retarda o esvaziamento gástrico e aumenta a sensação de saciedade, contribuindo para a perda de peso.

A obtenção da semaglutida envolve um processo biotecnológico avançado, pois ela é uma molécula sintética baseada no hormônio GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1). A produção é complexa e exige técnicas de biotecnologia que incluem a síntese química e o uso de organismos geneticamente modificados

Atualmente, todos os medicamentos registrados no Brasil possuem o IFA semaglutida obtido através de processos biotecnológicos.

Essas aprovações foram baseadas em estudos clínicos que demonstraram a eficácia e segurança da semaglutida tanto no controle glicêmico quanto na redução de peso corporal. A Anvisa avaliou os dados apresentados pelo fabricante, Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda., seguindo os procedimentos regulatórios vigentes para garantir a qualidade, segurança e eficácia do medicamento antes de sua comercialização no país.

São exemplos de medicamentos registrados contendo semaglutida em sua formulação.

Ozempic®: A semaglutida foi inicialmente aprovada no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 2018, sob o nome comercial Ozempic®, indicada para o tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2 inadequadamente controlado.

Rybelsus®: Em outubro de 2020, a Anvisa aprovou o Rybelsus®, a versão em comprimidos de semaglutida para administração oral, também indicada para o tratamento de adultos com diabetes tipo 2.

Wegovy®: Em janeiro de 2023, a Anvisa aprovou o Wegovy®, uma solução injetável de semaglutida indicada como adjuvante a uma dieta hipocalórica e aumento da atividade física para

controle de peso em adultos com índice de massa corporal (IMC) inicial de $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesidade) ou $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$ (sobrepeso) na presença de pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso.

Em consulta ao banco de dados da ANVISA, foram identificados diversos pedidos de registro de novos medicamentos contendo em sua formulação a semaglutida de origem sintética.

A semaglutida de origem sintética é uma versão modificada do hormônio GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1) e se difere da molécula de origem biológica devido a modificações na estrutura química (como a adição de ácidos graxos que permitem uma maior ligação à albumina no sangue).

Nenhum dos pedidos de registro contendo a molécula de origem sintética teve sua avaliação concluída. Até a aprovação de medicamentos que contenham a semaglutida de origem sintética, não é possível afirmar que esta nova molécula tenha sua segurança e eficácia garantida.

TIRZEPATIDA

A tirzepatida é um medicamento inovador desenvolvido para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2, com potencial também no manejo da obesidade. Ela atua como um agonista duplo dos receptores GIP (polipeptídeo insulínico dependente de glicose) e GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1), promovendo a liberação de insulina e melhorando o controle glicêmico.

A produção da tirzepatida envolve técnicas avançadas de síntese química onde a cadeia peptídica da tirzepatida é construída adicionando-se sequencialmente aminoácidos protegidos. Após a síntese, a molécula é modificada quimicamente para aumentar sua estabilidade e prolongar sua meia-vida no organismo.

No Brasil, a Anvisa aprovou a tirzepatida, comercializada sob o nome Mounjaro®, em 25 de setembro de 2023. A aprovação pela Anvisa baseou-se em estudos clínicos que demonstraram a eficácia na redução da hemoglobina glicada (HbA1c) e na perda de peso em pacientes com diabetes tipo 2.

Da manipulação de semaglutida e tirzepatida em farmácias de manipulação

A ANVISA vem recebendo questionamentos sobre a possibilidade de manipulação em farmácias magistrais de medicamentos contendo semaglutida e tirzepatida.

Sobre o tema, temos como marco regulatório a Lei 6.360/76 e a RDC Nº 204/2006.

O Artigo 12 da Lei 6.360/76 estabelece que nenhum medicamento ou produto afim poderá ser fabricado, importado, distribuído ou comercializado sem que tenha sido previamente registrado no Ministério da Saúde (hoje, Anvisa).

O registro de medicamentos é o processo pelo qual um medicamento é avaliado e aprovado pela Anvisa para ser comercializado e distribuído no país. Esse processo tem o objetivo de garantir que o medicamento atenda aos requisitos de qualidade, segurança e eficácia, baseando-se em evidências científicas e em documentação técnica.

A RDC Nº 204/2006 traz em seu Art. 5º, que:

Art. 5º - Ficam proibidas a importação e comercialização de insumos farmacêuticos destinados à fabricação de medicamentos que ainda não tiverem a sua eficácia terapêutica avaliada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Nesse ponto se sustenta o entendimento de que nenhum insumo farmacêutico pode ser comercializado ou entregue ao consumo antes de que tenha sua segurança e eficácia comprovados pela ANVISA, sendo que esta comprovação se dá mediante o registro do medicamento, conforme estabelecido pela Lei 6360/76.

Assim sendo, formulações contendo IFAs como semaglutida e tirzepatida somente poderão ser manipulados em farmácias magistrais em caso da existência de registro de medicamentos industrializados que contenham estes IFAs

Conforme já exposto, a Semaglutida somente possui registrados medicamentos que contém o IFA obtido a partir de processos biotecnológicos, desta forma a importação e comercialização de medicamentos e preparações magistrais contendo o IFA de origem sintética não encontra amparo legal ou mesmo comprovação de segurança e eficácia.

Sobre a Tirzepatida, a ANVISA aprovou 25 de setembro de 2023 o registro de medicamento, sob o nome Mounjaro®, que contém em sua formulação o IFA obtido através de síntese química, assim sendo a legislação sanitária permite que esta substância possa ser disponibilizada através de preparações magistrais, desde que atendidos todos os requerimentos estabelecidos pela Resolução RDC 67/2007.

Os aspectos jurídicos envolvendo a comercialização de IFAs que não possuam segurança e eficácia foram abordados pelo PARECER n. 00032/2020/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU (0969674), que se posicionou pela impossibilidade da comercialização no país de insumos que não tiveram sua segurança e eficácia comprovada, conforme segue:

E, em seus artigos 16 e seguintes, a mencionada Lei nº 6.360/76 traz os requisitos específicos para o registro de drogas, medicamentos e insumos farmacêuticos. In verbis:

Art. 16. O registro de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, dadas as suas características sanitárias, medicamentosas ou profiláticas, curativas, paliativas, ou mesmo para fins de diagnóstico, fica sujeito, além do atendimento das exigências próprias, aos seguintes requisitos específicos:

I - que o produto obedeça ao disposto no artigo 5º, e seus parágrafos.

II - que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias;

III - tratando-se de produto novo, que sejam oferecidas amplas informações sobre a sua composição e o seu uso, para avaliação de sua natureza e determinação do grau de segurança e eficácia necessários;

IV - apresentação, quando solicitada, de amostra para análises e experiências que sejam julgadas necessárias pelos órgãos competentes do Ministério da Saúde;

V - quando houver substância nova na composição do medicamento, entrega de amostra acompanhada dos dados químicos e físico-químicos que a identifiquem;

VI - quando se trate de droga ou medicamento cuja elaboração necessite de aparelhagem técnica e específica, prova de que o estabelecimento se acha devidamente equipado e mantém pessoal habilitado ao seu manuseio ou contrato com terceiros para essa finalidade.

VII - a apresentação das seguintes informações econômicas:

Nota-se, portanto, que a Lei nº 6.360/76 impõe o registro de insumos farmacêuticos antes de sua comercialização no País, mediante a comprovação, dentre outros requisitos, de sua segurança e eficácia.

Sobre a propriedade industrial relacionada aos IFAs semaglutida e tirzepatida

No Brasil, a regulação da propriedade industrial é principalmente conduzida pela Lei nº 9.279/1996, conhecida como Lei da Propriedade Industrial (LPI). Essa lei regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial, a instituição responsável por aplicar e fiscalizar a LPI é o Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI).

Embora a ANVISA participe do processo a partir de exame prévio de patentes farmacêuticas e avaliação de risco para a saúde pública, não faz parte de suas atribuições regimentais a fiscalização dos aspectos relacionados a direito patentário, devendo as empresas envolvidas buscar os órgãos competentes para mediação dos conflitos referentes a propriedade intelectual.

3. Conclusão

Assim sendo, conforme os argumentos levantados na presente Nota Técnica, o melhor entendimento, tanto técnico, quanto jurídico levam a conclusão de que a comercialização de IFAs que não tiveram comprovação de segurança e eficácia, através de seu registro, não atendem a Lei 6.360 e normativos técnicos relacionados.



Documento assinado eletronicamente por **Jean Carlo de Miranda, Coordenador(a) de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Produtos Biológicos e Insumos Farmacêuticos**, em 13/11/2024, às 07:07, 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.



Documento assinado eletronicamente por **Glaucia Ribeiro Lima Wiltgen, Gerente de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos**, em 13/11/2024, às 10:58, 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.



Documento assinado eletronicamente por **Fernanda Maciel Rebelo, Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária Substituto(a)**, em 14/11/2024, às 08:52, 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 **3281495** e o código CRC **BD1B8B97**.