VOTO Nº 126/2025/SEI/DIRE4/ANVISA

ROP 6/2025

ITEM 2.1

Processo nº 25351.822421/2024-11

Área responsável: Gerência de Farmacovigilância (GFARM/GGMON)
Agenda Regulatória 2024-2025: Não é tema da Agenda Regulatória

Relator: Frederico Augusto de Abreu Fernandes
Subscritor do presente Voto: Rômison Rodrigues Mota

Trata-se do retorno de vista da proposta normativa que visa promover alteração parcial da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 471, de 23 de fevereiro de 2021, que dispõe sobre os critérios para a prescrição, dispensação, controle, embalagem e rotulagem de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos de uso sob prescrição, isoladas ou em associação, e de nova Instrução Normativa - IN, que define a lista de substâncias isoladas ou em associação utilizadas em medicamentos de uso sob prescrição e retenção da receita, de que trata a RDC nº 471, de 2021, para o estabelecimento de condições relacionadas à prescrição e dispensação de medicamentos agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1).

Da análise dos documentos que instruem o processo regulatório, ressalto, inicialmente, que a Gerência de Farmacovigilância (GFARM/GGMON) identificou que o problema a ser endereçado é o elevado número de notificações de uso fora da indicação aprovada de medicamentos agonistas do GLP-1 recebidas por meio do Sistema VigiMed. Do exposto pela área no formulário de abertura do processo de regulação (SEI 3274353), transcrevo o que se segue:

> Há evidências de elevado número de notificações de uso fora da indicação aprovada de agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) recebidas

por meio do Sistema VigiMed. Até setembro de 2024, a Anvisa recebeu, por meio do VigiMed, um total de 1.165 notificações, das quais 92% correspondem a liraglutida e semaglutida.

(...)

Chama a atenção, a existência de uma alta porcentagem de notificações de “Uso de produto em indicação não aprovada” e “Uso não descrito em bula (off label)”, de medicamentos contendo o princípio ativo semaglutida (169; 32,2%). Considera-se alarmante que além de serem as suspeitas de evento adverso mais notificadas, correspondem a mais do que o dobro da seguinte suspeita mais notificada (náusea – 14,5%) e bem maior do que as demais.

Verifica-se que 78% das notificações de suspeitas de eventos adversos “Uso de produto em indicação não aprovada” e “Uso não descrito em bula (off label)” em relação aos medicamentos contendo semaglutida foram recebidas nos últimos dois anos e o número de notificações recebidas em 2024 até o mês de setembro (64; 38,1%) já é muito semelhante ao total recebido em 2023 (67; 39,9%), o que denota a urgente necessidade de adoção de medidas para conter este uso inadequado.

(...)

O uso fora das indicações aprovadas em situações em que não há comprovação científica de segurança e eficáciapode colocar em risco a saúde dos seus usuários. Ademais,trata-se de medicamentos novos, cujo perfil de segurança a longo prazo ainda não é conhecido, o que requer o monitoramento e a vigilância. Ouso destes medicamentos sem avaliação, prescrição e acompanhamento por profissional habilitado e de acordo com as indicações autorizadas, onde as necessidades clínicas individuais, doses e tempo de tratamento podem não estar sendo avaliadas adequadamente, amplificam ainda mais os riscos e o potencial de agravos à saúde.

(...)

As alterações nos instrumentos normativos citados, RDC nº 471, de 23 de fevereiro de 2021 e IN n° 244, de 21 de agosto de 2023, para trazer a possibilidade de atualização da lista de medicamentos de prescrição, isolados ou em associação, de dispensação com retenção da receita do profissional habilitado, são necessários considerando que nas normas hierárquicas superiores não estão detalhadas as situações e os medicamentos que exigem controle especial em situações em que há risco para a saúde e potencial de uso irracional. Ademais, diante de situações que exijam mudança dos medicamentos a serem controlados, considerando que o registro de

> medicamentos é dinâmico, há necessidade de instrumentos normativos que permitam a atualização de forma ágil, sem prejuízos para a saúde coletiva.

Destaco, ainda, parte da manifestação da área sobre a Consulta Dirigida realizada pela Quinta Diretoria (Dire5), com a finalidade de coletar dados e informações sobre aspectos específicos relacionados à proposta de alteração normativa para mudança do controle sob os receituários de medicamentos agonistas do GLP-1 (SEI 3275375):

> Atenta ao preocupante panorama narrado de possível uso irracional dos medicamentos Agonistas do GLP-1, a Gerência de Farmacovigilância (GFARM), da Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária (GGMON), solicitou à Câmara Técnica de Farmacovigilância (CTFARM) uma revisão de informações de segurança a partir das notificações de eventos adversos recebidos no sistema VigiMed e na literatura científica, inicialmente da semaglutida e que posteriormente incluiu os demais agonistas GLP-1 monodroga em comercialização dulaglutida e liraglutida.
>
> **Na referida revisão da segurança não foram identificados novos riscos**. No entanto diante do possível acesso facilitado (dispensação sem exigência da prescrição), do crescente uso fora das indicações aprovadas (“off-label”) com fins estéticos, dos potenciais riscos de uso inadequado, superdosagem e erros de medicação, sem o acompanhamento de profissional habilitado, recomendou considerar a dispensação com retenção de receita, além da necessidade de fortalecer a fiscalização da promoção, propaganda e dispensação. (grifo nosso)

Infere-se, portanto, que a ação regulatória proposta pela área tem o propósito de disponibilizar para a Agência informações referentes à dispensação de medicamentos contendo substâncias agonistas do GLP-1, para fins de monitoramento.

Ocorre que o único sistema da Anvisa que permite a captação das informações referentes à dispensação de medicamentos no país é o Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC).

Desse modo, para que a Agência disponha de informações que possam permitir o efetivo monitoramento de tais produtos, e, assim, subsidiar a adoção de ações fiscalizatórias, a retenção de receita, é, nesse momento, a única alternativa regulatória.

Da análise dos autos, observo que não foram identificadas informações relacionadas à notificação de eventos adversos não relatados em bula ou a um aumento expressivo em algum evento adverso grave relatado em bula, tampouco a comparação do perfil de eventos adversos entre o uso *off label* e aqueles previstos em bula. Saliento que também não se observa no processo informações referentes ao número de eventos adversos em relação à quantidade comercializada dos produtos. A ausência de tais informações não prejudica o andamento do presente processo, mas constituem-se em elementos importantes que devem ser considerados na mensuração do impacto da medida regulatória proposta.

Ademais, como bem apontou a área técnica, o cenário atual é agravado pela "infodemia, com intensa propagação por diversos canais midiáticos, no uso desses agentes com a finalidade de emagrecimento cosmético, em pacientes sem indicação clínica, completamente desassociada de critérios diagnósticos e de acompanhamento médico. Esse cenário traz à tona um importante quadro de uso irracional, corroborado por manifestações de entidades médicas e pela Câmara Técnica de Farmacovigilância (CTFARM)".

Assevera a GFARM que a Anvisa vinha recebendo comunicações de diferentes fontes sobre o uso de medicamentos agonistas do GLP-1, que incluiriam "proposições oriundas da Câmara dos Deputados, do Conselho Federal de Medicina - CFM e da Sociedade Brasileira de Medicina da Obesidade - SBEMO, indicando a necessidade de maior controle sobre a prescrição, dispensação e uso destes medicamentos - cujos expedientes constam diversos argumentos e exemplos apontando para os sérios riscos para a saúde decorrentes do uso irracional".

Na Carta Aberta de Apoio das Sociedades Médicas (SEI 3344907), a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO) apoiam a medida de retenção de receitas como forma de garantir o uso racional e seguro dos análogos de GLP-1.

As mesmas entidades ressaltam, contudo, a importância de evitar a estigmatização do tratamento da obesidade e do diabetes, buscando um equilíbrio entre o controle da dispensação e o acesso legítimo dos pacientes, pontos que foram endereçados pelas sociedades médicas durante Audiência

Pública realizada em dezembro de 2024 na Câmara dos Deputados.

Salientam que é fundamental que a Anvisa defina prazos adequados para a validade das receitas e mecanismos de reavaliação da medida no futuro. E destacam, por fim, o compromisso das sociedades médicas em monitorar os impactos da retenção de receitas e promover ações de educação médica continuada sobre o uso responsável dos análogos de GLP-1.

O Conselho Federal de Medicina (CFM) apresentou à Anvisa o Parecer CFM nº 4/2024, referente ao uso dos agonistas do GLP-1 e sua regulação, que, em síntese, recomenda às entidades médicas ampla campanha de divulgação para médicos e sociedade sobre o uso consciente desses medicamentos somente após consulta médica e mediante prescrição, e sobre os potenciais efeitos colaterais desses medicamentos. Também solicita à Anvisa que na venda desses medicamentos seja exigida a prescrição médica com retenção de segunda via da receita, a fim de impedir seu uso indevido[1].

Nessa esteira, vale recordar que, embora a Anvisa seja responsável por analisar dados de eficácia, segurança e qualidade de medicamentos, não compete à Agência avaliar a conformidade de prescrições médicas.

O profissional médico tem a prerrogativa de prescrever medicamentos/preparações com finalidades distintas das que já estejam descritas nas referências reconhecidas, prática comumente chamada de uso "*off label*", desde que entenda que, para determinado indivíduo/paciente, os benefícios superam os riscos. Tal procedimento se dá sob responsabilidade do médico e de forma devidamente informada ao paciente.

Salienta-se, ainda, que no caso específico de medicamentos manipulados, cabe ao responsável do estabelecimento a avaliação farmacêutica da prescrição e, caso necessário, a realização de contato com o profissional médico, sendo esse um procedimento ordinário que deve ser adotado no processo de aviamento de prescrições de quaisquer formas farmacêuticas. Nesse ponto, é válido ressaltar, ainda, que havendo medicamentos registrados e disponíveis no país, não se justifica a manipulação por farmácia nas mesmas doses, concentração ou forma farmacêutica de medicamentos disponibilizados comercialmente.

A esse cenário soma-se a já citada “infodemia”, termo

criado no contexto da pandemia da COVID-19, que se refere a “um grande aumento no volume de informações associadas a um assunto específico, que podem se multiplicar exponencialmente em pouco tempo devido a um evento específico, como a pandemia atual. Nessa situação, surgem rumores e desinformação, além da manipulação de informações com intenção duvidosa. Na era da informação, esse fenômeno é amplificado pelas redes sociais e se alastra mais rapidamente, como um vírus”[2].

No contexto de excesso de informações, algumas precisas e outras não, é cada vez mais difícil para qualquer pessoa encontrar fontes idôneas e orientações confiáveis. No caso específico dos agonistas do GLP-1, esta “infodemia” tem sido recorrente, com incentivo ao uso apenas com finalidade estética e com promessas e depoimentos de rápida perda de peso. Observa-se um contexto de oportunismo, e até de fraude, facilitado pela baixa literacia científica e pela forma rápida e sucinta com que as informações são difundidas.

Em julho de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS), reconhecendo a importância de responder à infodemia, promoveu a primeira conferência científica sobre o tema, que reuniu diversos especialistas que concluíram que a epidemia de desinformação requer uma resposta coordenada e multidisciplinar. Assim como as autoridades sanitárias se apoiam na ciência da epidemiologia para a tomada de decisões, são necessárias ferramentas e intervenções baseadas em evidências para o enfrentamento à infodemia. Nesse contexto, foram definidos quatro pilares para a gestão das infodemias: (1) monitoramento de informações; (2) fortalecimento da capacidade de alfabetização em saúde digital e ciência; (3) incentivo a processos de aprimoramento da qualidade das informações, como verificação de fatos e revisão por pares; e (4) tradução precisa e oportuna do conhecimento, minimizando fatores de distorção, como influências políticas ou comerciais[3].

Vê-se, assim, que o enfrentamento à infodemia depende da atuação de inúmeros atores, devendo ser encarado, portanto, como um compromisso coletivo.

No caso da obesidade, apesar da existência de evidências científicas que demonstram que se trata de doença crônica causada por múltiplos fatores (fisiológicos, genéticos, sociais e ambientais), é comumente propagada, de forma equivocada, que se trata de condição atribuída a uma

responsabilidade individual.

Estudo publicado em março de 2025 avaliou dados referentes à prevalência global de obesidade em crianças e adolescentes entre os anos de 1990 a 2021, período no qual houve um aumento de 244%. A partir desses dados, os pesquisadores projetaram que, em 2050, caso não sejam adotadas medidas imediatas, um terço das crianças e adolescentes no mundo (746 milhões) terá sobrepeso ou obesidade. Ressaltam, ainda, que sem reformas e ações políticas urgentes, a transição para a obesidade será particularmente célere no norte da África, no Oriente Médio, na América Latina e no Caribe, nos quais o aumento da prevalência é acompanhado do alto crescimento populacional[4].

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam que, em 2022, havia 2,5 bilhões de adultos com mais de 18 anos ao redor do mundo acima do peso, dos quais 890 milhões de indivíduos conviviam com a obesidade[5].

O cenário de infodemia associado a uma doença crônica cuja prevalência vem aumentando de forma assombrosa nos últimos anos, denota a necessidade de adoção de estratégias multisetoriais.

A OMS salienta que, por muito tempo, as respostas à crise da obesidade se concentraram no indivíduo. A entidade aponta a necessidade de que os sistemas de saúde, os agentes governamentais, os que atuam na área de alimentos e os veículos de imprensa se comprometam com ações específicas que reduzam as taxas de obesidade, com foco nos seguintes aspectos: desenvolvimento de políticas, com foco em estratégias baseadas em evidências que abordem a alimentação, a atividade física e o meio ambiente; educação e conscientização, mediante campanhas de saúde pública que tenham como alvo tanto os indivíduos quanto as comunidades; acesso aos serviços de prevenção e tratamento da obesidade, especialmente em populações carentes; parcerias intersetoriais que incluam governos, organizações não governamentais, e setores público e privado para implementar e manter as intervenções[6].

Dessa forma, é forçoso concluir que o problema a ser enfrentado é complexo e, por esse motivo, não envolve uma única solução.

Nesse ponto, é necessário destacar o papel fundamental que deve ser desempenhado pelas diferentes

sociedades médicas e pelos Conselhos de Classe, mediante o estabelecimento de planos com ações concretas que tenham o propósito de garantir que as prescrições sejam realizadas de forma adequada, assegurando o acesso legítimo dos pacientes e o uso racional e consciente dos medicamentos.

Entendo, ainda que, para endereçar os problemas citados, há necessidade de aprofundar o *benchmarking* internacional e a busca de evidências científicas. O levantamento e análise de estratégias regulatórias adotadas por outras autoridades e recomendadas pela academia e por entidades supranacionais, tal como a OMS, serão relevantes para que a Anvisa possa avaliar a adoção de outras medidas, regulatórias ou não, além da que se encontra em análise.

Nesse ponto, ressalta-se que a situação enfrentada no Brasil também está sendo observada em outros países. Desse modo, é relevante compartilhar algumas informações provenientes de outras agências reguladoras que são referências mundiais, e que podem subsidiar o processo de tomada de decisão no país.

DA ATUAÇÃO REGULATÓRIA INTERNACIONAL

Agência reguladora da Austrália

A agência reguladora da Austrália (TGA - *Therapeutic Goods Administration*) proibiu, a partir de outubro de 2024, a manipulação de todos os medicamentos agonistas do GLP-1[7]. Na consulta prévia realizada pela agência e que levou à alteração do normativo que trata da manipulação de medicamentos, foi ressaltado que a medida visava mitigar riscos relacionados à segurança dos medicamentos agonistas do GLP-1 manipulados, tais como[8]:

- natureza e a segurança desconhecidas dos insumos utilizados na fabricação;
- manipulação de medicamentos fora das previsões atuais, que determina que a manipulação deve ser individualizada para cada paciente e mediante a apresentação de prescrição médica válida;
- ausência de avaliação de segurança e qualidade desses medicamentos pela agência reguladora.

Quando da apresentação da decisão adotada pela Agência australiana, relatou-se a realização de consulta direcionada aos principais órgãos representativos de profissionais

de saúde, indústria e consumidores, além de debates prévios com órgãos reguladores de saúde de estados e jurisdições e entidades reguladoras de profissionais de saúde daquele país. Houve um amplo consenso de que, naquele momento, havia um sério risco à saúde pública devido à magnitude da manipulação da semaglutida[9].

Além da Consulta Dirigida mencionada, também foram realizadas reuniões com outros agentes interessados para discutir os assuntos relacionados à manipulação de medicamentos agonistas do GLP-1 que, em sua grande maioria, apoiaram as mudanças propostas pela TGA. Muitos citaram preocupações clínicas e de segurança relacionados ao aumento da escala, como também a complexidade da manipulação de agonistas do GLP-1.

Destaca-se que a agência relatou a identificação de uma série de riscos relacionados à manipulação desses medicamentos. O primeiro estaria relacionado ao desconhecimento sobre a natureza e a segurança das matérias-primas importadas e utilizadas na fabricação. Além disso, foi destacada a completa ausência de qualquer tipo de avaliação regulatória por parte da TGA, ou de qualquer outro agente, em termos de segurança e qualidade.

Agência reguladora dos Estados Unidos da América

Publicação da Agência norte-americana (FDA – *U.S. Food and Drugs Administration*), atualizada no dia 17 de março de 2025, relata que foram identificadas algumas áreas de preocupação relacionadas a medicamentos agonistas do GLP-1 manipulados. Informa, ainda, que a agência estaria trabalhando em conjunto com os reguladores estaduais e continuará a se comunicar com as empresas que realizam a manipulação desses medicamentos sobre tais preocupações[10].

A Agência informa que recebeu diversos relatos de eventos adversos, alguns que levaram à hospitalização, que poderiam estar relacionados a erros de dosagem associados a produtos injetáveis manipulados de semaglutida. Esses erros de dosagem foram resultado de pacientes medindo e auto-administrando doses incorretas do medicamento e, em alguns casos, de profissionais de saúde calculando incorretamente as doses do medicamento.

Além disso, a agência recebeu relatos de eventos adversos que podem estar relacionados a pacientes que

receberam medicamentos manipulados de semaglutida ou tirzepatida em doses além das indicadas nas bulas dos medicamentos aprovados pela FDA. Isso pode significar o uso de uma quantidade maior de produto em uma única dose, a administração de doses mais frequentes ou aumento mais rápido da dose (esquema de titulação). Alguns dos eventos adversos são graves e alguns pacientes relataram ter procurado atendimento médico devido a sintomas que incluíram náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e constipação.

A FDA destaca que os profissionais de saúde devem estar atentos ao prescrever produtos manipulados de semaglutida ou tirzepatida e ao determinar as doses e os esquemas de titulação e dosagem apropriados para os pacientes. A agência também incentiva os pacientes a conversarem com seu médico ou o estabelecimento responsável pela manipulação sobre como medir e administrar a dose pretendida de semaglutida ou tirzepatida manipulada.

Adicionalmente, a FDA relata que tem conhecimento de que alguns produtos de semaglutida vendidos por estabelecimentos que realizam manipulação de medicamentos podem ser em formas de sal. Essas formas de sal, incluindo semaglutida sódica e acetato de semaglutida, são ingredientes ativos diferentes dos usados nos medicamentos aprovados. Salienta que a agência não possui informações se esses sais têm as mesmas propriedades químicas e farmacológicas que o ingrediente ativo do medicamento aprovado, e que não haveria base legal para seu uso em medicamentos manipulados.

Por fim, a FDA declara que recebeu relatos de eventos adversos relacionados a versões manipuladas de semaglutida e tirzepatida. Ressalta, no entanto, que a legislação federal não exige que farmácias licenciadas pelo estado, que não sejam instalações terceirizadas, comuniquem eventos adversos à Agência, portanto, é provável que exista uma subnotificação. Salienta que muitos dos eventos adversos relatados para produtos manipulados parecem ser consistentes com aqueles relacionados aos produtos aprovados pela FDA. A Agência destaca que, até 28 de fevereiro de 2025, foram recebidos mais de 455 relatos de eventos adversos com semaglutida manipulada e mais de 320 com tirzepatida manipulada.

DO PROCESSO DE MANIPULAÇÃO NO BRASIL

No Brasil, tem-se observado a oferta, cada vez maior, de medicamentos manipulados à base de medicamentos

agonistas GLP-1, inclusive em formas farmacêuticas distintas das atualmente registradas. Nesse cenário, é fundamental ressaltar que a proposta ora em debate não exclui os medicamentos manipulados, e que os dados referentes às farmácias de manipulação também serão monitorados e auditados.

A respeito da manipulação de medicamentos, a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 67/2007 é o normativo vigente que dispõe sobre as boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias.

O regulamento traz as definições de manipulação e de preparação magistral:

> Manipulação: conjunto de operações farmacotécnicas, com a finalidade de elaborar preparações magistrais e oficinaisefracionar especialidades farmacêuticaspara uso humano.
>
> (...)
>
> Preparação magistral: é aquela preparada na farmácia, **a partir de uma prescrição de profissional habilitado, destinada a um paciente individualizado**, e que estabeleça em detalhes sua composição, forma farmacêutica, posologia e modo de usar. (grifo nosso)

Na mesma linha, o Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira estabelece o conceito de medicamento magistral:

> Medicamento magistral
>
> É todo medicamento cuja prescrição pormenoriza a composição, a forma farmacêutica e a posologia. É preparado na farmácia, por um profissional farmacêutico habilitado ou sob sua supervisão direta em que está **estabelecida a relação prescritor-farmacêutico-usuárioe destinado a um paciente individualizado**. (grifo nosso)

Ou seja, as preparações manipuladas em farmácias devem ser prescritas por profissionais habilitados e destinados aos seus pacientes de forma individualizada, de acordo com a necessidade terapêutica de cada indivíduo.Nesse cenário, no processo de manipulação, sempre se estabelece a relação prescritor-farmacêutico-paciente.

Ademais, a partir das definições supracitadas e do propósito do processo de manipulação, é necessário destacar que as preparações ou medicamentos magistrais não possuem a característica de fabricação em larga escala que se observa para

medicamentos industrializados. Nesse sentido, reitera-se que havendo medicamentos registrados e disponíveis no país, não se justifica a manipulação por farmácia nas mesmas doses, concentração ou forma farmacêutica de medicamentos disponibilizados comercialmente.

Adicionalmente, salienta-se o que estabelece a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 204, de 14 de novembro de 2006, que se aplica a todos os estabelecimentos que exerçam as atividades de importar, exportar, distribuir, expedir, armazenar, fracionar e embalar insumos farmacêuticos, e que determina o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico de Boas Práticas de Distribuição e Fracionamento de Insumos Farmacêuticos, disposto no Anexo da referida Resolução. O artigo 5º da norma estabelece o que se segue:

> Artigo 5º Ficam **proibidasa importação e comercialização de insumos farmacêuticos destinados à fabricação de medicamentos que aindanão tiverem a sua eficácia terapêutica avaliada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária**.
>
> Parágrafo único. Excetuar do disposto no caput deste artigo a utilização com a estrita finalidade de pesquisas e trabalhos médicos e científicos. (grifo nosso)

Nesse sentido, o entendimento atualmente adotado pela Anvisa é de que o termo "fabricação" disposto no supracitado art. 5º possui conotação ampla e genérica, referindo-se à produção em qualquer escala, envolvendo, assim, tanto a manipulação como a fabricação industrial.

Aduz-se, ainda, que dito entendimento encontra respaldo pelo disposto no Artigo 12 da Lei nº 6.360, de 1976, que estabelece que nenhum medicamento ou produto afim poderá ser fabricado, importado, distribuído ou comercializado sem que tenha sido previamente registrado na Anvisa.

Desta feita, conclui-se que nenhum insumo farmacêutico ativo (IFA) pode ser comercializado ou entregue ao consumo sem que sua segurança e eficácia tenham sido avaliadas pela Anvisa, análise que ocorre apenas nos processos de regularização sanitária de medicamentos.

Nessa esteira, à luz da interpretação vigente, não há óbice à manipulação de fórmulas magistrais à base de insumos farmacêuticos ativos presentes em medicamentos registrados na

Anvisa.

DAS QUESTÕES RELACIONADAS À MANIPULAÇÃO

É preciso registrar que, à época em que tal regra foi estabelecida, os insumos farmacêuticos sintéticos eram obtidos pela forma tradicional de síntese, na maioria das vezes sendo moléculas de menor complexidade estrutural. Atualmente, há rotas de síntese para moléculas peptídicas, de maior complexidade estrutural, como a liraglutida, semaglutida e tirzepatida, tradicionalmente obtidas por processos biotecnológicos, situação que não fora prevista à época da edição da RDC nº 204, de 2006, e da RDC nº 67, de 2007.

Como exposto anteriormente, a Anvisa, assim como autoridades reguladoras de outros países, tem se deparado com inúmeros questionamentos sobre a possibilidade de manipulação dessas moléculas, inclusive sobre a possibilidade de manipulação de moléculas de origem biológica. Nesse ponto, ressalta-se que a Agência norte americana (FDA) veda a manipulação de qualquer molécula de origem biotecnológica[11].

De fato, pela própria natureza da molécula de origem biológica, há diversos pontos a serem avaliados e esclarecidos, como, por exemplo, se as mudanças de formulação poderiam ensejar preocupações relacionadas à segurança e à estabilidade do produto, se poderia levar à formação de agregados, e se poderia haver alteração da relação benefício/risco, considerando o perfil de eficácia e segurança.

Entendo, ainda, que há outros pontos que devem ser analisados e endereçados pela Anvisa, como, por exemplo, se haveria preocupações sanitárias relacionadas à complexidade estrutural das moléculas, ao processo de fabricação e à infraestrutura necessária para a realização dos testes adequados de controle de qualidade do insumo farmacêutico ativo, que ensejariam a alteração do entendimento vigente no processo de manipulação de moléculas complexas, como é o caso das moléculas peptídicas.

Ademais, vale salientar as informações trazidas pelas empresas detentoras dos registros dos medicamentos relacionadas à importação dos insumos farmacêuticos ativos semaglutida e tirzepatida.

A empresa detentora do registro do medicamento Ozempic® relatou que, no período de fevereiro de 2023 a janeiro de 2025, foi importado por terceiros um quantitativo de

semaglutida, possivelmente destinado à manipulação, que seria suficiente para fabricar 4 milhões de canetas do produto.

No caso do IFA tirzepatida, princípio ativo do medicamento Mounjaro®, assevera a empresa detentora do registro que, entre outubro de 2023 e fevereiro de 2025, foram importados aproximadamente 10 kg do insumo, quantidade suficiente para manipular 2 milhões de canetas de 5 mg. Nesse ponto é preciso recordar que, apesar de registrado, o medicamento Mounjaro® ainda não está sendo comercializado no Brasil.

Ressalta-se que a Anvisa tem ciência da necessidade de revisão da RDC nº 67, de 2007, de modo a atualizar o normativo à luz do contexto atual e do conhecimento tecnológico e científico disponíveis. Assim, considerando o cenário exposto, no qual se observa um risco potencial à saúde pública, entendo que as unidades organizacionais da Anvisa devem se debruçar sobre a matéria e fornecer todos os subsídios necessários para avaliar se há necessidade de modulação do entendimento vigente.

DO PROCESSO REGULATÓRIO

Quanto ao processo regulatório em si, o qual, recordo, propõe em suma a alteração da RDC nº 471, de 2021, para que sejam incluídos nos critérios já estabelecidos para prescrição, dispensação e controle das substâncias antimicrobianas os medicamentos agonistas do GLP-1, observa-se que conforme Formulário de Abertura de Processo de Regulação acostado ao processo (SEI 3274353), a unidade proponente sugere dispensa de realização de análise impacto regulatório (AIR) devido à situação caracterizada como enfrentamento de urgência, que implica a necessidade de atuação imediata.

Ao manifestar concordância com a hipótese regulatória ora aventada, recordo que ela traz consigo a imposição de realização de Análise de Resultado Regulatório (ARR) que, nos termos do art. 12 do Decreto nº 10.411 de 30 de junho de 2020, replicado no §1º do art. 57 da Portaria nº 162, de 12 de março de 2021, deve ocorrer no prazo máximo de 3 (três) anos.

Nesse aspecto, considerando o cenário midiático em que tal medida é proposta, a qual, conforme informações acostadas ao processo, apresenta justificativas pautadas (a) na "infodemia" gerada pelas constantes publicações que incentivam

o uso desses produtos para finalidade estética, ainda que a avaliação para tal indicação não tenha sido realizada no contexto do registro sanitário; (b) pelo aumento considerável de notificações de eventos adversos relacionados, principalmente, ao uso não descrito em bula (*off label*) de semaglutida recebidas nos últimos dois anos; (c) nas comunicações, em especial do Conselho Federal de Medicina (CFM) e de sociedades médicas acerca da necessidade de maior controle de dispensação sob retenção de prescrição; e considerando, ainda, as preocupações levantadas no presente voto com a manipulação magistral de tais medicamentos, **entendo que a ARR deve ser realizada em prazo inferior ao limite estabelecido, não devendo exceder o prazo de 12 (doze) meses, contados da publicação da presente deliberação**, quando os impactos às necessidades da população deverão ser avaliados.

Nessa esteira, registro ainda que a Agenda de ARR 2023-2026 deve ser atualizada com a inclusão deste instrumento normativo.

Adicionalmente, propõe a área, conforme formulário SEI 3274351, que a Instrução Normativa - IN nº 244, de 21 de agosto de 2023, ou nova instrução normativa que trate exclusivamente dos medicamentos agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), seja submetida ao rito simplificado de atualização periódica, cujos critérios estão descritos no art. 2º da Orientação de Serviço - OS nº 117, de 2022. Na justificativa apresentada pela área, destaca-se o que se segue:

> Está sendo proposta a alteração desta RDC neste processo [3254065] para ampliar a sua abrangência, não restringindo o controle da receita médica apenas para os antimicrobianos, mas deixando a **possibilidade de incluir na IN outras classes de medicamentos de maior interesse para a saúde pública**, como é o caso dos agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon, viabilizando, portanto, a adoção das devidas medidas sanitárias que protejam a saúde da população tempestivamente. (grifo nosso)

Ainda que se reconheça a boa intenção da proposta apresentada, entendo que, para a devida segurança jurídica de todos os agentes afetados, é necessário que sejam estabelecidos critérios regulatórios objetivos e transparentes para definição das classes de medicamentos de interesse à saúde pública que estariam sujeitas às disposições do normativo. Nesse sentido, poderiam ser considerados, por exemplo, medicamentos novos,

medicamentos com conhecido uso *off label*, medicamentos com incidência de eventos adversos graves, entre outros.

Portanto, no que tange à proposição para que a Instrução Normativa - IN nº 244, de 21 de agosto de 2023, que relaciona as substâncias que ficam sujeitas ao regime regulatório estabelecido na proposta regulatória em tela, seja submetida ao rito simplificado de atualização periódica, **manifesto o entendimento de que tal sugestão não deve prosperar**, pelas razões já expostas, e que quaisquer atualizações à referida IN devem ser conduzidas conforme rito regulatório ordinário de que dispõe a Portaria nº 162, de 2021.

Ainda assim, entendo que a medida proposta pela GFARM fornecerá dados relevantes relacionados à prescrição, comercialização e manipulação dos medicamentos em debate, uma vez que a escrituração da movimentação de compra e venda de tais medicamentos deverá ser realizada pelas farmácias e drogarias por meio do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC). Com isso, a Agência passará a dispor de informações que terá o condão de respaldar a atuação assertiva das autoridades sanitárias, mas que também poderão subsidiar os Conselhos de Classe competentes, como os de Medicina e de Farmácia, para que as avaliem e atuem no âmbito de suas competências.

Por fim, reitero o entendimento de que a medida regulatória proposta deverá estar inserida no contexto de um plano de ação ampliado para enfrentamento do problema, contemplando, por exemplo, atividades de comunicação de risco e de fiscalização.

Nesse sentido, comunico que irei diligenciar as unidades organizacionais e Diretorias da Anvisa afetas ao tema para que se manifestem sobre os diferentes aspectos trazidos no presente Voto, de modo que possamos, com celeridade, avaliar a adoção de medidas adicionais, regulatórias ou não, para endereçar o problema identificado.

Diante do exposto, **acompanho o VOTO** prolatado pelo Diretor relator Frederico Augusto de Abreu Fernandes no sentido de APROVAR, com dispensa de Análise de Impacto Regulatório (AIR) e de Consulta Pública (CP), as propostas de Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) que altera parcialmente a RDC nº 471, de 23 de fevereiro de 2021, e de nova Instrução Normativa - IN, que define a lista de substâncias isoladas ou em associação utilizadas em medicamentos de uso sob prescrição e

retenção da receita, de que trata a RDC nº 471, de 2021, para o estabelecimento de condições relacionadas à prescrição e dispensação de medicamentos agonistas do GLP-1.

Adicionalmente, como debatido no presente voto, **divirjo da proposta de que a atualização da Instrução Normativa - IN nº 244, de 21 de agosto de 2023, que relaciona as substâncias que ficam sujeitas ao regime regulatório estabelecido na proposta regulatória em tela, seja submetida ao rito simplificado de atualização periódica**, de modo que atualizações da referida IN deverão ser conduzidas conforme rito regulatório ordinário de que dispõe a Portaria nº 162, de 2021.

É esse o voto que submeto à apreciação e deliberação da Diretoria Colegiada da Anvisa.

Rômison Rodrigues Mota
Diretor
Quarta Diretoria da Anvisa

Referências:

[1] PROCESSO-CONSULTA CFM nº 12/2023 – PARECER CFM nº 4/2024. Disponível em: https://sistemas.cfm.org.br/normas/arquivos/pareceres/BR/2024/4_2024.pdf

[2] Entenda a infodemia e a desinformação na luta contra a COVID-19. Disponível em: https://iris.paho.org/handle/10665.2/52054?locale-attribute=pt

[3] GARCIA, Leila Posenato e DUARTE, Elisete. Infodemia: excesso de quantidade em detrimento da qualidade das informações sobre a COVID-19. Epidemiol. Serv. Saúde [online]. 2020, vol.29, n.4 [citado 2025-04-14], e2020186. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742020000400001&lng=pt&nrm=iso>. Epub 03-Set-2020. ISSN 1679-4974. http://dx.doi.org/10.1590/s1679-49742020000400019.

[4] Global, regional, and national prevalence of child and adolescent overweight and obesity, 1990–2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. Kerr, Jessica A et al. The Lancet, Volume 405, Issue 10481, 785 – 812. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(25)00397-6/fulltext

[5] Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

[6] Disponível em: https://www.emro.who.int/media/news/obesity-day-2025-

addressing-the-growing-burden-of-obesity.html

[7] Update on the glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) pharmacy compounding changes. Disponível em: https://www.tga.gov.au/news/media-releases/update-glucagon-peptide-1-receptor-agonists-glp-1-ras-pharmacy-compounding-changes. Acesso em 7 de abril de 2025.

[8] Consultation to remove glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) receptor agonist analogues from the pharmacist extemporaneous compounding exemption. Disponível em: https://www.tga.gov.au/news/media-releases/consultation-remove-glucagon-peptide-1-glp-1-receptor-agonist-analogues-pharmacist-extemporaneous-compounding-exemption. Acesso em 7 de abril de 2025.

[9] Presentation: Changes to the regulation of compounding glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RA) products. Disponivel em: https://www.tga.gov.au/how-we-regulate/tga-learn/online-education-events/presentations/presentation-changes-regulation-compounding-glucagon-peptide-1-receptor-agonist-glp-1-ra-products. Acesso em 7 de abril de 2025

[10] FDA's Concerns with Unapproved GLP-1 Drugs Used for Weight Loss. Disponível em: https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fdas-concerns-unapproved-glp-1-drugs-used-weight-los. Acesso em 7 de abril de 2025.

[11] Disponível em: Compounding and the FDA: Questions and Answers | FDA. Acesso em 7 de abril de 2025.

Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota**, **Diretor**, em 16/04/2025, às 17:25, 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 **3545570** e o código CRC **720552F4**.

Referência: Processo nº 25351.822421/2024-11

SEI nº 3545570