

VOTO Nº 122/2023/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.911372/2023-17
Expediente nº 0445410/23-0

Analisa o pedido de excepcionalidade protocolado pela AMRYT BRASIL COMERCIO E IMPORTACAO DE MEDICAMENTOS LTDA, no qual se solicita as excepcionalidades para o medicamento LOJUXTA.

Área responsável: GGMED
Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se de pedido de excepcionalidade protocolado pela AMRYT BRASIL COMERCIO E IMPORTACAO DE MEDICAMENTOS LTDA, no qual se solicita excepcionalidades para que o registro do medicamento Lojuxta® (mesilato de lomitapida) seja renovado.

O primeiro pedido, expresso no Ofício Pedido de Excepcionalidade (2337746), foi emitido em 12 de abril de 2023. Neste documento foi solicitado:

- a ausência de comprovação da comercialização do medicamento Lojuxta® durante pelo menos os dois terços finais do período de validade do registro expirado** (excepcionalidade ao cumprimento do artigo 20 da RDC nº 205/2017 e do artigo 12, § 8º, inciso II da Lei nº 6.360/76), a permitir a renovação do registro sanitário do produto, devendo ser considerado que a DICOL, nos termos do Voto nº 30/2022/SEI/DIRE2/ANVISA (Anexo 02), autorizou, em caráter de excepcionalidade, a não comprovação da comercialização do medicamento Lojuxta®, determinando
- que a comprovação da comercialização do referido medicamento deverá ocorrer em até 90**

(noventa) dias, contados a partir da disponibilização do medicamento ao SUS, comprovação que ainda não foi realizada em razão da recente decisão de não incorporação pela SCTIE, confiante que o recurso administrativo será acolhido e a empresa iniciará o fornecimento à população brasileira;

b) ausência do comprovante de protocolização do envio da documentação comprobatória do atendimento aos compromissos concluídos (excepcionalidade ao atendimento do estabelecido no artigo 6º IV, da RDC nº 317/2019), os quais não foram realizados em razão da não incorporação do medicamento no SUS,

- Ainda, requerer o aceite para apresentação dos dados do estudo LOWER global, o que será feito pela empresa tão logo a Agência defira o pleito, mantendo-se o compromisso de implementar o estudo LOWER no Brasil após a incorporação no SUS.

Por fim, considerando que os dados globais do estudo LOWER estão contempladas pelo segredo industrial, este entendido como o conhecimento técnico que, pelo seu valor competitivo para a empresa, deve ser mantido em sigilo. Assegurar a confidencialidade de informações é o instrumento estratégico utilizado pelas empresas para preservar as informações resultantes de extensas pesquisas e investimentos financeiros, mantendo o caráter competitivo entre as empresas e evitar a concorrência desleal, razão pela qual a empresa pleiteia seja deferido o sigilo dos dados do estudo LOWER Global, com fulcro no artigo 22, da Lei de Acesso à Informação, artigo 5º, § 2º, do Decreto nº 7.724/12 e artigo 195, da Lei de Propriedade Industrial.

Foram também apensados neste processo:

- a) Documento Contrato Social (2337747)
- b) Documento Anexo 01 (2337748) - Carta à DIRE2 com o descritivo das ações após a aprovação do medicamento, informações sobre a doença
- c) Documento Anexo 02 - Voto 30/22 (2337749)
- d) Documento Anexo 03 - Relatório Conitec (2337750)
- e) Documento Anexo 04 - DOU decisão CONITEC (2337752)
- f) Documento Anexo 05 - Rec. administrat. (2337753)

g) Documento Anexo 06 - Andamento do rec. SCTIE (2337754)

h) Documento Anexo 07 - Cronograma p apres. de dados complem (2337755)

i) Documento Anexo 08 - Lower Aval. Mundial Observacional (2337756)

Diante da apresentação destas informações, a Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED), a Gerência de Avaliação de Eficácia e Segurança (GESEF/GGMED) e a Gerência Geral de Medicamentos (GGMED) concluíram suas manifestações no processo em 06 de maio de 2023, conforme destacarei as informações na análise deste pedido.

No dia 19 do mesmo mês, esta relatoria discutiu o pedido com a empresa por meio de reunião virtual, momento que foi ventilada a possibilidade da doação do medicamento para fins de comprovação de comercialização e renovação do seu registro sanitário. Neste sentido, foi necessária a remessa à Procuradoria Federal Junto à Anvisa para que o questionamento fosse elucidado. No dia 19 de junho, a Procuradoria concluiu que a partir exclusivamente dos documentos que instruíram o presente expediente e adstrito ao exame dos aspectos jurídicos do processo encaminhado à luz do que dispõe o art. 10 da Lei nº 10.480/2002 c/c art. 11 da Lei Complementar - LC nº 73/193 e o art. 22, V, do Decreto nº 3.029/99, **que, para fins de manutenção e renovação do registro sanitário, atende as regras insculpidas no art. 20 da RDC nº 205/2017 e no inciso II do § 8º do art. 12 da Lei nº 6.360/1976 a comprovação de que sua disponibilização tenha decorrido de doação, gratuita ou onerosa, de medicamentos nos prazos nelas assinalados.**

Informada sobre esta conclusão, a empresa novamente solicitou reunião para colher orientações de como proceder para dar seguimento à renovação do registro do medicamento. Como encaminhamento a empresa aportou mais dados para embasar esta decisão. Deste modo, a empresa apresentou:

j) Carta emitida no dia 21/07/23, sob o expediente nº 0761089/23-3, a qual apresenta o Relatório

Anual Global LOWER 2023, com data de corte em 28Feb2023, conforme Anexo 1A - Prot. de subm. renov registro (2508065);

k) Carta informando que diante da não incorporação do medicamento no SUS, não há pacientes elegíveis para o início do estudo LOWER no Brasil, razão pela qual não foi possível apresentar a documentação relativa ao cumprimento do acordado inicialmente no Termo de Compromisso dentro de 36 meses da aprovação do registro. Assim, veio solicitar o aceite dos dados globais do estudo LOWER global, mantendo o compromisso de implementar o estudo LOWER no Brasil após a incorporação no SUS e seu comprometimento em apresentar os relatórios futuros anualmente;

l) Relatório do Estudo Clínico Lower: Lomitapide Observational Worldwide Evaluation;

m) Carta reafirmando o interesse da empresa na renovação do registro sanitário do Lojuxta® (mesilato de lomitapida) e que está envidando todos seus esforços para fornecer o medicamento para a população brasileira, única alternativa terapêutica para o tratamento da doença ultrarrara hipercolesterolemia familiar homozigótica;

n) Relatório de recomendação emitido pela CONITEC em nov/22 com conclusão pela não incorporação no SUS o mesilato de lomitapida para o tratamento da Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica em pacientes adultos (>18 anos) e sua publicação em DOU;

o) Recurso interposto em fev/23 na SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE - SCTIE;

p) A decisão do supracitado recurso publicação no DOU em 12 de abril de 2023: *À vista do que consta dos autos, adoto como razões de decidir os fundamentos de mérito e de fato apresentados na Nota Técnica nº 75/2023-CITEC/DGITS/SECTICS/MS, bem como as razões de direito expostas pela Consultoria Jurídica junto ao Ministério da Saúde,*

nos termos do PARECER nº 00158/2023/CONJUR-MS/CGU/AGU e do DESPACHO nº 01274/2023/CONJUR-MS/CGU/AGU, e NEGO PROVIMENTO ao recurso administrativo interposto pela Amryt Brasil Comércio e Importação de Medicamentos Ltda.

q) Pedido de reconsideração da decisão em 30/05/2023, encaminhado à Ministra da Saúde. Na peça, em suma, alega que a decisão está pautada em formalismo exacerbado do Ministério, em desarmonia com os objetivos da pasta de propiciar maior eficiência ao processo de incorporação de tecnologias no SUS, bem como, se não reconsiderada, resultará no arquivamento de processo administrativo (i) maduro e (ii) oriundo do investimento de tempo, dinheiro e mão de obra da Amryt na sua submissão e do MS na sua avaliação. Processo esse que (iii) tem como fim a incorporação no SUS da única terapia efetiva ao tratamento de doença rara, sendo que (iv) a única discussão pendente é o preço, (v) tendo a Requerente formalizado virtuosa proposta de desconto, a qual (vi) sequer foi analisada. E, pondera resumidamente os princípios regentes do Direito Administrativo: Economia, Instrumentalidade, Eficiência, Formalismo moderado, Interesse Público, Verdade Material, Razoabilidade e Proporcionalidade

r) Pedido de reunião encaminhado Ao Ministério da Saúde em junho/23;

s) Lista de andamento do processo até o dia 28/07.

No último dia 24 de agosto a empresa atualizou as informações com fatos novos para subsidiar esta análise. Descrevo os documentos apensados:

t) Petição Lojuxta - Amryt (2550834), o qual atualiza seu pedido:

A) Quanto à comprovação da comercialização do medicamento Lojuxta®:

A.1. Autorização, em caráter de excepcionalidade, da

ausência de comprovação da comercialização do medicamento Lojuxta® durante pelo menos os dois terços finais do período de validade do registro expirado, a permitir a renovação do registro sanitário do produto, devendo ser considerado que a DICOL, nos termos do Voto nº 30/2022/SEI/DIRE2/ANVISA (Processo SEI nº 25351.935935/2021-92), autorizou, em caráter de excepcionalidade, à não comprovação da comercialização do medicamento Lojuxta®, determinando que a comprovação da comercialização do referido medicamento deverá ocorrer em até 90 (noventa) dias, contados a partir da disponibilização do medicamento ao SUS, **comprovação que ainda não foi realizada em razão da recente decisão de não incorporação pela Conitec, e diante do FATO NOVO ora apresentado, inclua a possibilidade de que a comprovação da disponibilização do medicamento também ocorra em virtude do fornecimento do produto aos pacientes em razão de determinação judicial, o que ocorrer primeiro.**

A.2. Na remota hipótese dessa i. ANVISA não conceder, em caráter excepcional, a não apresentação do comprovante de comercialização do medicamento Lojuxta® (conforme pedido A.1), o que se admite apenas por amor ao debate e princípio da eventualidade, **a empresa solicita, alternativamente, seja autorizada, excepcionalmente, a realização de doação do medicamento Lojuxta® a um paciente, a ser eleito por equipe médica especializada, sem qualquer interferência da empresa, como forma de comprovação da comercialização do medicamento e, conseqüente, concessão da renovação do registro sanitário.**

A.2.1. Autorização, em caráter de excepcionalidade, para que a primeira importação do medicamento Lojuxta® (mesilato de lomitapida) a ser realizada pela empresa Amryt Brasil, nas apresentações cápsulas duras de 5 mg, 10 mg e 20 mg, para uso oral, em frascos com 28 cápsulas cada, destinado, exclusivamente, **por meio do instituto de doação à um paciente, seja realizada com a rotulagem em idioma estrangeiro (inglês), a permitir a importação do medicamento e liberação da Licença de Importação (LI);**

A.2.2. Considerando que a empresa iniciará os trâmites para a realização da doação, após a deliberação desta i. ANVISA, bem como o lapso temporal envolvendo o processo de importação e efetiva entrega do medicamento ao paciente, somado ao fato de que **o registro sanitário do medicamento Lojuxta® vence em 07 de dezembro de 2023, a empresa solicita**

seja avaliada a possibilidade de que, excepcionalmente, no caso de tais procedimentos extrapolarem o prazo de vencimento do registro, seja aceita a comprovação da doação, após 07 de dezembro de 2023, permitindo a aprovação da renovação do registro sanitário do produto, sob pena da empresa não ter tempo hábil para apresentação da comprovação de comercialização.

A.2.3. Confirmação de que a **comprovação da doação seja realizada por meio de aditamento ao processo de renovação do registro, para fins de deferimento da renovação do registro sanitário do medicamento.**

B) Quanto ao Termo de Compromisso do medicamento Lojuxta®:

A empresa reitera, nessa oportunidade, as razões apresentadas no dia 12 de abril de 2023, solicitando seja autorizada, em caráter excepcional, a ausência do comprovante de protocolização do envio da documentação comprobatória do atendimento aos compromissos concluídos (excepcionalidade ao atendimento do estabelecido no artigo 6º IV, da RDC nº 317/2019), os quais não foram realizados em razão da não incorporação do medicamento no SUS, sendo esta uma etapa prévia necessária ao atendimento do cronograma descrito no Termo de Compromisso (Anexo 10).

Ainda, requer o aceite para apresentação dos dados do estudo LOWER global (julho de cada ano), mantendo-se o compromisso de implementar o estudo LOWER no Brasil após a incorporação no SUS. Aqui cabe esclarecer que, por meio de petição protocolada no dia 01 de agosto de 2023 no Sistema SEI ANVISA, a empresa informou a esta i. Agência que, **no processo de renovação do registro sanitário do medicamento Lojuxta® (mesilato de lomitapida), apresentou, no dia 21/07/2023, sob o expediente nº 0761089/23-3, o Relatório Anual Global LOWER 2023, com data de corte em 28Feb2023.**

u) Anexo 01- Ofício 2009-2023-DATDOF MS (2550835) de 03/08 que encaminha os dois seguintes doc. Anexo 2 e 3;

v) Anexo 02: Despacho SECTICS-COGAD-SECTICS (2550836), emitido pelo Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde em 28

de julho;

w) Anexo 03: Nota Técnica 268-2023-CITEC-MS (2550837) emitida em 27 de julho pela diretora do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde que conclui pela impossibilidade de análise do pedido de reconsideração e, ainda, que a decisão de não incorporação não põe óbice à nova avaliação, desde que seja apresentado fato novo, nos termos do art. 2º da Portaria SCTIE/MS nº 2, de 25 de janeiro de 2023.;

x) Anexo 4 - Pedido de 27 de agosto para reunião de pré-submissão para incorporação do mesilato de lomitapida para o tratamento da Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica em pacientes adultos à DGITIS (2550838);

y) Anexo 5 - Agendamento de Reunião SES - São Paulo para o dia 04 de setembro (2550839);

z) Anexo 6 Pedido de Orçamento do medicamento realizado pela Coordenação de Análise Médica e Farmacêutica de Demandas Judiciais em Saúde - MS (2550840);

aa) Anexo 7 Encaminhamento do Orçamento ao Min. Saúde (2550841);

ab) Anexo 8 Cronograma para conclusão das atividades da cadeia de suprimentos - introdução de um novo rótulo (2550842);

ac) Anexo 9 Arte do rótulo Inglês, com o nome comercial JUXTAPID, bula no idioma inglês (2550843);

ad) Anexo 10 TC cronograma firmado em 01 de outubro de 2020 (2550844)

Conforme relatado pela empresa, considerando a realidade da população brasileira e o alto custo do produto, o acesso ao medicamento LOJUXTA se daria por meio de ação judicial e/ou incorporação do medicamento no Sistema Único de Saúde (SUS), mediante recomendação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC).

Assim, alega a requerente que é esperada a aplicação do artigo 6º, § 1º, da RDC nº 317/2019, no qual prevê a possibilidade de justificativa para a não comercialização durante pelo menos os dois terços finais do período de validade do registro expirado.

CAPÍTULO II DA DOCUMENTAÇÃO NECESSÁRIA PARA A RENOVAÇÃO DA REGULARIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Art. 6º A petição de renovação de registro de medicamentos deve ser instruída com os seguintes documentos:

I - Formulários de petição, devidamente preenchidos e assinados;

II - Comprovante de pagamento da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária - TFVS e respectiva Guia de Recolhimento da União - GRU, ou isenção, quando for o caso;

III - Comprovante de comercialização do medicamento, por forma farmacêutica e concentração, durante pelo menos os dois terços finais do período de validade do registro expirado;

IV - Para os medicamentos citados no parágrafo único do art. 3º, comprovante de protocolização do envio da documentação comprobatória do atendimento aos compromissos concluídos ou justificativa da sua ausência.

§1º No caso de laboratórios oficiais e empresas que comercializem o medicamento exclusivamente sob demanda pública, poderá ser apresentada justificativa de não comercialização no período. (grifo nosso)

Em Carta Ofício protocolada em 2021, a empresa apontou que em relação ao fornecimento por judicialização, desde a concessão do registro datada de dezembro de 2020, não ocorreu ação judicial para o produto. Para esta nova excepcionalidade, foi apontado a existência de uma ação em curso pela via judicial, conforme Anexo 6 Pedido de Orçamento do medicamento realizado pela Coordenação de Análise Médica e Farmacêutica de Demandas Judiciais em Saúde - MS (2550840).

No que se refere à aquisição do medicamento por meio do Sistema Único de Saúde (SUS), a empresa informou que em dezembro de 2022 recebeu o Relatório nº 790 da CONITEC tornando pública a decisão de não incorporação do medicamento no âmbito do SUS para o tratamento da Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica em pacientes adultos (>18 anos). A empresa recorreu da decisão e foi informada por meio do Ofício

2009-2023-DATDOF MS (2550835) que o curso regular de tramitação foi devidamente seguido e que a decisão da Ministra de Estado da Saúde findou o processo. Ou seja, não há reconsideração da análise do pedido e, ainda, que a decisão de não incorporação não põe óbice à nova avaliação, desde que seja apresentado fato novo, nos termos do art. 2º da Portaria SCTIE/MS nº 2, de 25 de janeiro de 2023.

Deste modo, até que a empresa apresente novo pedido de incorporação e este seja avaliado pela CONITEC, já não há tempo hábil para que a empresa apresente comprovante de comercialização do medicamento até o prazo legal para solicitação de renovação de registro, em 07/06/2023.

Diante das informações apresentadas até o momento, no dia 28 de agosto, esta relatoria solicitou esclarecimentos quanto ao local de fabricação. Assim, com o intuito de responder ao que foi solicitado, no dia 04 de setembro, a empresa aportou os seguintes documentos:

ae) Petição Peticao Local Fabricacao (2565472): a empresa esclarece que o medicamento mesilato de lomitapida é fabricado, até a etapa de embalagem primária, exclusivamente pela empresa CATALENT CTS, LLC, KANSAS CITY, EUA, conforme indicado no registro sanitário aprovado por esta i. Agência, e posteriormente é distribuído ao redor do mundo.

af) Anexo Anexo 1 - Arte do Rotulo Ingles (2565473);

ag) Anexo Anexo 02 - 21 CFR Part 201 (up to date a (2565474);

ah) Anexo Anexo 03 - Jux-Brazil-5mg-exp10Aug2025 (2565475);

ai) Anexo Anexo 04 - Jux-Brazil-10mg-exp10Aug2025 (2565476);

aj) Anexo Anexo 05 - Jux-Brazil-20mg-exp10Aug2025 (2565477);

ak) Anexo Anexo 06 - GMPc_ CATALENT _ Lojuxta Braz (2565478);

al) Anexo Anexo 07 - GMPc PPS-TPU - LOJUXTA Brazil (2565479)

Este é o relatório.

2. **Análise**

3. **2.1 Considerações Iniciais**

Primeiramente, é importante contextualizar que o medicamento que aqui discutimos contém o princípio ativo mesilato de lomitapida, indicado para o tratamento hipercolesterolemia familiar homozigótica, doença genética muito rara, herdada de ambos os pais e caracterizada pela presença de níveis elevados de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) no sangue, conhecida como colesterol ruim.

A depender da natureza e da combinação entre as variações específicas envolvidas nas mutações, os pacientes com HFHo podem apresentar níveis de LDL-C no sangue de seis a oito vezes superiores aos valores de referência para a população em geral, além da alta probabilidade de desenvolvimento de eventos cardiovasculares em idade precoce. O número de casos de HFHo existentes no mundo ainda é incerto, o que pode ser atribuído a diversos fatores como especificidades geográficas, dificuldades técnicas para identificar os casos e as diferentes formas de manifestação da doença. Dados ibero-americanos estimam uma prevalência de hipercolesterolemia familiar homozigótica de 1 para 300 mil a 1 para 1 milhão de indivíduos. No Brasil, segundo o HipercolBrasil, programa de rastreamento genético desenvolvido pelo Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, identificou 47 indivíduos com HFHo no país, incluindo crianças e adultos. Desse modo, em 2019, estimou-se a prevalência de 0,24 casos por milhão de habitantes no país.

O pedido do registro sanitário do medicamento mesilato de lomitapida foi avaliado conforme preconizado na RDC 205/17, que estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras, sendo aprovado em dezembro de 2020.

2.2 Do tratamento

Conforme documento "Relatório para Sociedade - Informações sobre recomendações de incorporação de medicamentos e outras tecnologias no SUS" emitido pela Coordenação de Incorporação de Tecnologias - CITEC do Ministério da Saúde, para o tratamento de hipercolesterolemia

familiar, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Dislipidemia do Ministério da Saúde preconiza a redução de eventos cardiovasculares, incluindo a mortalidade e a prevenção de pancreatite aguda associada ao excesso de triglicerídeos circulando no sangue. Além disso, o PCDT recomenda que os pacientes com hipercolesterolemia familiar classificados como muito de alto risco cardiovascular sejam acompanhados na atenção especializada, podendo ser tratados com altas doses de estatina, mesmo na ausência de evidência de impacto sobre a mortalidade. Ademais, considerando a dificuldade de controle da dosagem de LDL-C como aspecto característico do tratamento da HFHo, as diretrizes terapêuticas internacionais recomendam mudanças no estilo de vida que incluem dieta, exercícios físicos e cessação do tabagismo, aliadas ao uso de terapias para o controle do colesterol.

O mecanismo de ação do medicamento lomitapida age inibindo a atuação da proteína de transferência microssomal de triglicerídeos (MTP), que é envolvida na formação e eliminação de lipídeos e proteínas, cuja função é transportar gorduras como colesterol e triglicérides no corpo.

A hipercolesterolemia familiar é difícil de tratar. As atuais terapias modificadoras de lipídios, mesmo combinadas com aférese de LDL, raramente atingem níveis ideais de LDL. Segundo, artigo "[Atualização Farmacológica: Cápsulas de Lomitapida \(Juxtapid™\)](#)", a lomitapida oferece uma opção para pacientes que apresentam risco extremamente alto de doenças cardiovasculares e morte prematura. As potenciais desvantagens envolvem a hepatotoxicidade. A adesão a uma dieta com baixo teor de gordura reduz o risco de eventos adversos gastrointestinais. Lomitapida está contra-indicado na gravidez.

2.3 Da manifestação da GQMED, GESEF e GGMED

A fim de contribuir com a análise deste pedido, foi solicitada a manifestação da Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED) e da Gerência de Avaliação de Eficácia e Segurança (GESEF/GGMED) e a Gerência Geral de Medicamentos (GGMED).

Primeiramente, a **GESEF** **apresentou suas considerações por meio da Nota Técnica 28** (2346916).

O registro sanitário do medicamento novo

LOJUXTA (mesilato de lomitapida) foi publicado no Diário Oficial da União de 07 de dezembro de 2020, por meio da Resolução – RE nº 5.030, de 03 de dezembro de 2020, com validade de 3 anos (até 07 dezembro de 2023), de modo que a submissão do pedido de renovação do registro sanitário deve ocorrer até 07 junho de 2023.

Ressalta-se que o registro do medicamento foi contemplado considerando Termo de Compromisso, conforme permitido por meio da resolução vigente de priorização de doenças raras (RDC 205/2017). Dentre os compromissos firmados com a Anvisa, há a implementação no Brasil do protocolo do estudo observacional LOWER com a inclusão de pacientes no país, bem como submissão de relatório final do estudo a serem cumpridos até dezembro de 2023. O estudo LOWER é um estudo observacional que tem o objetivo de avaliar a segurança e a eficácia a longo prazo do Lojuxta. O registro do medicamento foi concedido na Anvisa, EMA e FDA considerando o compromisso de a empresa apresentar resultados referentes a esse estudo. Isso ocorreu considerando a limitação de dados obtidos por meio dos estudos clínicos que é um cenário comum em um contexto de doença rara. Os objetivos desse estudo são:

- Avaliar a ocorrência das seguintes situações e eventos adversos em pacientes tratados com lomitapida:
 - Anomalias hepáticas
 - Eventos gastrointestinais (GI)
 - Tumores do intestino delgado, hepático, colorretal e pancreático
 - Eventos associados à coagulopatia
 - Eventos de Eventos Cardiovasculares Adversos Maiores (MACE)
 - Morte, incluindo a causa da morte
 - Avaliar a ocorrência e os resultados da gravidez em mulheres com potencial reprodutivo tratadas com lomitapida que decidem continuar a gravidez seguindo o conselho de um teratologista.
- Avaliar a eficácia a longo prazo da lomitapida na manutenção do controle dos níveis de lipídios séricos, na prática clínica.
- Avaliar se os prescritores de lomitapida inscritos

nos locais de estudo estão seguindo as recomendações de triagem e monitoramento conforme especificado nas informações do produto (PI) e materiais educativos do prescritor visando a minimização do risco.

- Avaliar os riscos de segurança relacionados ao uso de álcool em pacientes tratados com lomitapida.
- Avaliar os dados de segurança relativos ao uso de lomitapida em pacientes não caucasianos.
- Avaliar a segurança da lomitapida em pacientes com doença hepática pré-existente.
- Avaliar a segurança da lomitapida em pacientes tratados concomitantemente com potenciais agentes hepatotóxicos.

Contudo, considerando a baixa prevalência da doença (classificada como ultrarrara), o alto custo do medicamento e a condição econômica da maioria da população brasileira, a empresa conclui que a aquisição deste medicamento no comércio varejista das drogarias e farmácias seria extremamente improvável. Assim sendo, o cenário atual envolvendo o medicamento Lojuxta seria o de que não há pacientes elegíveis para o início do estudo LOWER no Brasil, além do que deve ser considerado que não é razoável implementar um centro de estudo sem que haja pacientes elegíveis e o alto custo econômico para sua criação. Com efeito, tendo em vista a impossibilidade de implementação no Brasil do estudo LOWER. A GESEF entende que as argumentações apresentadas pela empresa quanto à inviabilidade do recrutamento de pacientes brasileiros, no caso de não incorporação do medicamento pelo SUS, são teoricamente pertinentes. Entretanto, a GESEF entende que o alto custo do tratamento não é justificativa para a não disponibilização do produto no mercado privado. Assim, ainda que a não incorporação pelo SUS possa representar um impacto na distribuição do produto, não inviabiliza que o produto seja comercializado no mercado privado.

A empresa ainda ressalta que já houve uma prévia avaliação da excepcionalidade pela DIRE2 conforme Voto nº 30/2022/SEI/DIRE2/ANVISA aprovado pela Diretoria Colegiada por unanimidade por meio do [Circuito Deliberativo - CD 126/2022](#) de 08/02/2022. Conforme voto citado, a DIRE2 avaliou e aprovou a narrativa referente à justificativa da empresa sobre a não comercialização do medicamento Lojuxta (mesilato de

lopiramida) em descumprimento ao artigo 5º da RDC 205/2017 e art. 12, § 8º, inciso II da Lei 6360/76 regulamentada pelo art. 6º, inciso III da RDC 317/19.

A GESEF considera que os argumentos apresentados pela empresa em relação à não comercialização do medicamento, conforme artigo 5º da RDC 205/2017 e art. 12, § 8º, inciso II da Lei 6360/76, apresentam justificativa plausível considerando tratar-se de doença ultrarrara cujo acesso, de fato, se aplicaria a um número muito restrito de pacientes, provavelmente amparados pela incorporação do produto ao SUS. Entretanto, deve-se ressaltar que a não comercialização de produtos registrados geram "reservas de mercado" e inviabilizam o desenvolvimento de produtos genéricos e similares. Apesar de não ser o caso concreto, é preciso considerar que a Anvisa tem recebido inúmeros relatos e pedidos de tratamentos excepcionais referentes a medicamentos registrados que não estão disponíveis no mercado, impossibilitando a eleição como medicamento de referência e consequentemente inviabilizando o desenvolvimento de genéricos e similares.

Considerando a falta de incorporação do medicamento, torna-se de fato, restrita a possibilidade de comercialização no país, bem como inviabiliza o recrutamento de pacientes para o estudo LOWER.

Repisa então a GESEF que as solicitações de excepcionalidade solicitadas pela empresa no contexto de não comercialização e inclusão de pacientes brasileiros no estudo LOWER, ainda que discorde da decisão da empresa em não disponibilizar o produto no mercado privado. Nesse contexto, diante da inviabilidade da inclusão de pacientes brasileiros no estudo LOWER, a GESEF também entende ser razoável aceitar a apresentação dos dados do estudo LOWER global, sem considerar dados do Brasil, para o cumprimento do referido compromisso.

Quanto ao pleito da empresa acerca da confidencialidade dos dados do estudo LOWER, a área técnica considera que não há justificativa para manter em sigilo os dados obtidos com o estudo. Inclusive, a GESEF espera que os dados referentes a esse estudo sejam publicados para o acesso da comunidade científica. Não é usual que dados de segurança e eficácia obtidos por meio de estudo clínicos, observacionais sejam, considerados como segredo industrial. Por meio dos dados

científicos, prescritores, tomadores de decisões, no âmbito de saúde pública definem às melhores práticas e procedimentos para os pacientes.

Ainda, o pleito da empresa não encontra amparo na legislação brasileira. Durante as discussões do grupo de trabalho referente à revisão da RDC 200/2017, foi efetuada consulta à Coordenação de Propriedade Intelectual (COOPI) sobre discussão semelhante acerca do uso de dados de estudos clínicos por terceiros não autorizados. Em resposta, a COOPI exarou NOTA TÉCNICA Nº 26/2019/SEI/COOPI/GGMED/DIRE2/ANVISA (0810614), da qual foi extraído o seguinte trecho:

"No Brasil, vigoram dois sistemas distintos de proteção de dados de testes:

O primeiro, regulado pela Lei nº 10.603/2002, é aplicado aos resultados de testes ou outros dados não divulgados apresentados às autoridades competentes como condição para aprovar ou manter o registro para a comercialização de produtos farmacêuticos de uso veterinário, fertilizantes, agrotóxicos seus componentes e afins. Neste sistema, a proteção das informações implica na não-divulgação dos resultados de testes ou outros dados apresentados às autoridades competentes, exceto quando necessário para proteger o público, e na não-utilização pelas autoridades competentes dos resultados de testes ou outros dados a elas apresentados em favor de terceiros.

O segundo, previsto no art. 195, XIV, da LPI, é aplicável ao resultados de testes ou outros dados não divulgados, cuja elaboração envolva esforço considerável e que tenham sido apresentados a entidades governamentais como condição para aprovar a comercialização de produtos não abrangidos pela Lei nº 10.603/2002, como é o caso dos resultados de testes e outros dados não divulgados submetidos à Anvisa para a aprovar ou manter o registro para a comercialização de produtos farmacêuticos para uso humano. Este sistema também implica na não-divulgação dos resultados de testes e outros dados apresentados, mas permite que a Anvisa tome como referência a informação de que o medicamento já registrado é seguro e eficaz, tornando desnecessária a repetição de testes de segurança e eficácia para novos pedidos de registro para medicamentos genéricos e similares. Feita esta distinção, ressalta-se que a Anvisa já conta com um sistema de proteção às informações sigilosas a ela submetidas, garantindo a proteção destes dados contra atos de concorrência desleal e observando, deste modo,

o art. 195 da LPI.

*Conforme afirmado anteriormente, o texto da proposta analisada não se referiu a um novo sistema de proteção de dados de testes, mas o receio na utilização destes dados foi apresentado como justificativa para a inclusão do dispositivo proposto. Por esta razão, embora não se vislumbre a necessidade de analisar este assunto de forma pormenorizada, é oportuno lembrar que ao separar os dois sistemas de proteção, o Congresso Nacional optou pela **exclusão proposital** dos dados relativos ao registro de medicamentos de uso humano do primeiro sistema citado, opção esta realizada durante a conversão da Medida Provisória nº 69/2002 na Lei nº 10.603/2002, com a finalidade de proteger e fomentar a política de medicamentos genéricos. Deste modo, não caberia à Anvisa, por meio de suas resoluções, modificar ou adicionar novas modalidades ao sistema de proteção de dados de testes, sob pena de cometer uma ilegalidade."*

Isto posto, a GESEF entende não ser pertinente o pleito da empresa de assegurar confidencialidade aos dados do estudo LOWER, especialmente considerando que o referido estudo tem por objetivo principal a avaliação de segurança de um novo tratamento. Destaque-se ainda que a justificativa da Conitec pela não incorporação do produto, conforme [Ata da 12ª Reunião Extraordinária da Conitec](#), foi centrada nos riscos hepáticos da lomitapida e nos aspectos econômicos.

Por fim, a GESEF considera que a não incorporação do medicamento Lojuxta (mesilato de lomitapida) no âmbito do SUS, de fato, compromete o cumprimento das cláusulas regulatórias e legais referentes à comercialização do produto no país, bem como recrutamento de pacientes brasileiros para o estudo LOWER. Dessa forma, as excepcionalidades solicitadas pela empresa no âmbito de comercialização e apresentação de dados globais quanto ao estudo LOWER apresentam justificativa plausível. Contudo, a área técnica não vê justificativa para que os dados obtidos por meio do estudo LOWER sejam mantidos em sigilo. Os dados obtidos por meio desse estudo embasariam importantes decisões a respeito da avaliação contínua da relação benefício/risco do produto, sendo inclusive ponto discutido na avaliação da Conitec, que poderia corroborar com uma revisão da decisão. Ademais, o pleito não encontra amparo na legislação brasileira.

A **QQMED**, considerando o escopo de sua atuação, emitiu a **Nota Técnica 19 (2361673)** e destacou que a Resolução RDC nº 205/2017, que estabelece o procedimento especial para registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras, traz a seguinte obrigatoriedade relacionada à comercialização:

Art. 20. Os medicamentos registrados por meio dos critérios desta resolução terão prazo de até trezentos e sessenta e cinco dias para serem comercializados, contados a partir da data de publicação do registro.

Já a Resolução RDC nº 317/2019, que dispõe sobre os prazos de validade e a documentação necessária para a manutenção da regularização de medicamentos, prevê como necessário para a renovação de um registro:

Art. 6º A petição de renovação de registro de medicamentos deve ser instruída com os seguintes documentos:

(...)

III - Comprovante de comercialização do medicamento, por forma farmacêutica e concentração, durante pelo menos os dois terços finais do período de validade do registro expirado;

Nessa esteira, a Lei 6.360/1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, traz a seguinte obrigatoriedade ao regulador e ao agente regulado:

Art. 12 - Nenhum dos produtos de que trata esta Lei, inclusive os importados, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de registrado no Ministério da Saúde

(...)

§ 8º - Não será revalidado o registro:

II - do medicamento que não tenha sido comercializado durante pelo menos o tempo correspondente aos dois terços finais do período de validade do registro expirado.

Portanto, depreendeu que das normativas sanitárias não há margem legal para a renovação de um medicamento sem a comprovação de comercialização durante o período de validade do registro expirado.

Destaca-se que o Voto nº 30/2022/SEI/DIRE2/ANVISA, apesar de aprovar em excepcionalidade a não comercialização do

produto LOJUXTA no primeiro ano de registro (como solicitado pela RDC nº 205/2017), vinculou a deliberação à comprovação de comercialização do produto em até 90 dias contados a partir da disponibilização ao SUS, na forma de aditamento ao processo de registro. No entanto, a AMRYT BRASIL COMERCIO E IMPORTACAO DE MEDICAMENTOS LTDA informou que não é possível comprovar a comercialização do produto até a presente data, tendo em vista que a incorporação no SUS ainda não foi recomendada pela CONITEC.

Quanto à alegação apresentada pela Requerente de que a comercialização do produto se daria por demanda pública, podendo neste caso haver uma justificativa de ausência de comercialização durante pelo menos os dois terços finais do período de validade do registro expirado, entende-se que esse dispositivo da RDC nº 317/2019 não é aplicável. Por meio da Portaria SCTIE/MS 02/2023, a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, como representante do polo público, optou pela não incorporação do medicamento no SUS. Além disso, não foi apresentado qualquer argumento referente a possíveis ações judiciais atendidas ao longo do prazo de validade expirado do LOJUXTA nem tampouco qualquer documento comercial que represente a venda para clientes domiciliados em território nacional (como um *invoice*).

Assim, considerando a ausência de comercialização do medicamento durante o prazo de validade aprovado, em desacordo com a finalidade precípua da concessão de um registro, a GQMED sugere o cancelamento do registro concedido ao produto LOJUXTA (mesilato de lomitapida).

Diante das manifestações de suas áreas vinculadas, **a GGMED encaminhou o Despacho 441 (2370531)**. Neste documento, a GGMED destacou que em que pese a discussão do pedido de excepcionalidade anterior referente ao processo SEI nº 25351.935935/2021-92 ter considerado o artigo 12, § 8º, inciso II da Lei nº 6.360/76, para fins de renovação de registro, a conclusão do voto não expressou excepcionalidade para este item em particular, o qual, por se tratar de um requisito legal, há de se verificar a viabilidade de conceder excepcionalidade ao seu cumprimento.

Assim, concluiu que de fato, tais concessões não impactam em risco sanitário direto. Indiretamente, a não comercialização de produtos registrados gera "reservas de

mercado" e inviabiliza o desenvolvimento de produtos genéricos e similares, apesar de provavelmente não se aplicar ao caso concreto em vista do número muito restrito de pacientes.

Já quanto ao pleito da empresa acerca da confidencialidade dos dados do estudo LOWER, considera que não há justificativa para manter em sigilo os dados obtidos com o estudo, deste modo, concorda com o posicionamento da GESEF descrita na Nota Técnica 28 (2346916).

2.5 Das considerações da Segunda Diretoria

A hipercolesterolemia familiar homozigótica é uma doença grave, de alto risco, que reduz a expectativa de vida de seus portadores e a descoberta de novos fármacos, seguros e eficazes, está trazendo esperança para a melhora da qualidade de vida destes pacientes.

No dia 19/05/2023, esta Segunda Diretoria atendeu o pedido de agendamento de reunião com representantes da empresa AMRYT. Nesta discussão, a empresa veio atualizar a Anvisa quanto à decisão do Ministério da Saúde para a não incorporação do medicamento no SUS, bem como a situação estar em fase recursal na Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC, conforme citei no relatório. A empresa considera que a comercialização do produto se dará sob demanda pública e entende que a decisão de não incorporação pela CONITEC implica na impossibilidade de cumprimento de compromisso assumido no momento do registro, mas a empresa considera ser justificável por considerar que os trâmites foram seguidos, contudo, informou que a decisão final de incorporação não cabe à empresa. Como encaminhamento dessa reunião, foi realizado questionamento à Procuradoria para a verificação da possibilidade de realizar a doação, sem fins financeiros visando manter o registro.

Nesta consulta, a Procuradoria concluiu, exclusivamente dos documentos que instruíram o presente questionamento, que "para fins de manutenção e renovação do registro sanitário, atende as regras insculpidas no art. 20 da RDC nº 205/2017 e no inciso II do § 8º do art. 12 da Lei nº 6.360/1976 a comprovação de que sua disponibilização tenha decorrido de doação, gratuita ou onerosa, de medicamentos nos prazos nelas assinalados.

Informada sobre esta conclusão, a empresa novamente solicitou reunião para colher orientações de como

proceder para dar seguimento à renovação do registro do medicamento. Como encaminhamento a empresa aportou mais dados para embasar esta decisão.

Por fim, a empresa durante a reunião com a Segunda Diretoria informou o interesse em fornecer somente ao Ministério da Saúde e que não há estratégia com Operadoras de Plano de Assistência à Saúde e venda direta em farmácias e drogarias. Conforme relatório emitido pela CONITEC, o número de pacientes modelado conforme critérios estabelecidos pela Comissão é estimado em 11 (2023), projetando-se em 2027 um número estimado de 35 pacientes. Houve duas inscrições para participar da Chamada Pública nº 25 (de 12/05 a 22/05/22) para relatar a perspectiva do paciente, entretanto, as pessoas inscritas não apresentavam a condição de saúde específica da demanda, bem como não fizeram uso da tecnologia avaliada.

Assim, o foco principal é preservar o trabalho empenhado por todas as partes envolvidas para que não haja mais atraso ao acesso à terapia que parece efetiva para esta doença.

Essa é a análise do pleito em questão, passo ao voto.

4. **Voto**

Em síntese, considerando que o Voto 30 (1765219), aprovado por unanimidade pelos diretores, que autorizou a não comercialização do medicamento Lojuxta® (mesilato de lomitapida) e sua comprovação de comercialização em até 90 (noventa) dias, contados a partir da disponibilização do medicamento ao SUS, na forma de aditamento ao processo de registro, entendo que parte do pedido da empresa já foi autorizado, uma vez que a incorporação no SUS não se concretizou, até o momento.

Deste modo, diante das manifestações das áreas técnicas, esclareço que já foi concedida excepcionalidade para não comprovação da comercialização conforme os seguintes dispositivos:

- RDC nº 205/2017, que estabelece o procedimento especial para registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras:

Art. 20. Os medicamentos registrados por meio dos critérios desta resolução terão prazo de até trezentos e sessenta e cinco dias para serem comercializados, contados a partir da data de

publicação do registro.

- RDC nº 317/2019, que dispõe sobre os prazos de validade e a documentação necessária para a manutenção da regularização de medicamentos, prevê como necessário para a renovação de um registro:

Art. 6º A petição de renovação de registro de medicamentos deve ser instruída com os seguintes documentos:

(...)

III - Comprovante de comercialização do medicamento, por forma farmacêutica e concentração, durante pelo menos os dois terços finais do período de validade do registro expirado;

- Lei 6.360/1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos:

Art. 12 - Nenhum dos produtos de que trata esta Lei, inclusive os importados, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de registrado no Ministério da Saúde

(...)

§ 8º - Não será revalidado o registro:

II - do medicamento que não tenha sido comercializado durante pelo menos o tempo correspondente aos dois terços finais do período de validade do registro expirado.

Além disso, o §1º do Art. 6º do CAPÍTULO II, da RDC 317/2019 estabelece que:

DA DOCUMENTAÇÃO NECESSÁRIA PARA A RENOVAÇÃO DA REGULARIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Art. 6º A petição de renovação de registro de medicamentos deve ser instruída com os seguintes documentos:

I - Formulários de petição, devidamente preenchidos e assinados;

II - Comprovante de pagamento da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária - TFVS e respectiva Guia de Recolhimento da União - GRU, ou isenção, quando for o caso;

III - Comprovante de comercialização do medicamento, por forma farmacêutica e concentração, durante pelo menos os dois terços finais do período de validade do

registro expirado;

IV - Para os medicamentos citados no parágrafo único do art. 3º, comprovante de protocolização do envio da documentação comprobatória do atendimento aos compromissos concluídos ou justificativa da sua ausência.

§1º No caso de laboratórios oficiais e empresas que comercializem o medicamento exclusivamente sob demanda pública, poderá ser apresentada justificativa de não comercialização no período. (grifo nosso)

Assim, considerando que:

⇒ a empresa solicitará novo pedido de incorporação no SUS, com fatos novos, conforme orientou o Ministério da Saúde;

⇒ a decisão de não recomendação por parte da CONITEC foi pautada na questão econômica, ou seja, o preço sugerido pela empresa e aprovado pela SCMED;

⇒ há um pedido judicial para a aquisição do medicamento;

⇒ a disponibilidade da empresa em realizar a doação do medicamento;

⇒ esta doação promoverá, pelo menos, o tratamento de um paciente;

⇒ o pedido do registro já foi analisado e indeferir esta petição, neste momento, representará um novo pedido na fila e consequente reanálise;

⇒ a manutenção do registro promoverá o acesso de pacientes com diagnóstico clínico de hipercolesterol familiar homozigótica; **manifesto-me FAVORÁVEL para que:**

⇒ a empresa apresente os dados do estudo LOWER global, sem considerar dados do Brasil, para o cumprimento do referido compromisso, contudo os dados obtidos com o estudo não serão mantidos em sigilo; pois não encontra amparo na legislação brasileira. O acesso às informações poderão embasar importantes decisões sobre a avaliação contínua da relação benefício/risco do produto, incluindo a nova avaliação da Conitec;

⇒ a empresa realize a doação para o tratamento contínuo de um paciente;

⇒ a importação do medicamento e liberação da sua

Licença de Importação (LI) seja realizada com a rotulagem em idioma estrangeiro (inglês); Juxtapid (fabricado em Dublin-Irlanda) x Lojuxta (fabricado EUA)

⇒ esta comprovação da doação seja aceita pela GGMed como documento comprovante de comercialização do medicamento;

⇒ a empresa poderá apresentar este documento após 07 de dezembro de 2023, contudo a publicação da renovação deste registro somente será publicada a partir desta apresentação.

Entendo que tais concessões não impactam em risco sanitário direto, são estas as considerações sobre este pleito.

Por fim, solicito inclusão deste voto em Circuito Deliberativo para Decisão final à soberania da Diretoria Colegiada da Anvisa.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 29/09/2023, às 16:33, 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 **2553275** e o código CRC **9785101E**.

Referência: Processo nº 25351.911372/2023-17

SEI nº 2553275