

VOTO Nº 226/2023/SEI/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.934690/2023-48

Analisa a solicitação de priorização das petições de registro do medicamento LIRUX e do medicamento OLIRE, contendo o princípio ativo liraglutida.

Área responsável: Gerência Geral de Medicamentos

Relator da matéria: Meiruze de Sousa Freitas

Relator deste Voto: Daniel Meirelles Fernandes Pereira

1. VOTO

Entendo que a excepcionalidade relacionada à priorização da análise do pedido de registro formulado para os medicamentos contendo o princípio ativo liraglutida, LIRUX e OLIRE, protocolada pela EMS S/A e pela FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, se assemelha ao racional aplicado para priorização das 03 primeiras petições de registro de medicamento genérico, previsto no inciso V do art. 3º da RDC 204/2017.

A intenção da Anvisa quando da elaboração da mencionada RDC era justamente acelerar a concessão do registro, visando a ampliação do acesso da população a um medicamento novo que até então era único de mercado, levando a redução dos custos de aquisição pela população.

No entanto, considerando o caso concreto, não se vislumbrou à época a possibilidade do desenvolvimento de uma molécula de origem sintética, tendo como precursora uma molécula de origem biológica, como ocorre para a liraglutida.

Por mais que o enquadramento regulatório adequado

dos medicamentos Lirux e Olire seja na categoria de medicamento novo e que o conceito de produto biológico novo não se assemelha a um medicamento de referência, não permitindo o registro de um medicamento genérico a ele, na prática, os medicamentos de origem sintética constituirão a primeira opção terapêutica disponível para os produtos Victoza e Saxenda, da mesma forma como ocorre quando se registra um medicamento genérico em relação a um medicamento referência sintético.

Ademais, faz-se importante destacar o interesse público e a importância de ampliar o acesso a medicamentos para o tratamento de adultos, adolescentes e crianças acima de 10 anos de idade com diabetes melitus tipo 2.

Conforme citado na NOTA TÉCNICA Nº 409/2023/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (2668818), há apenas dois produtos disponíveis no mercado com o princípio ativo liraglutida (biológico), eles pertencem a classes terapêuticas distintas, com indicações diferentes.

Entretanto, destaco que, considerando o princípio da razoabilidade e isonomia, toda situação que se enquadrar ao presente caso, deve ser tratada de forma similar, até que haja a regulamentação que discipline o tema.

Considerando também que este é um caso inédito, tal deliberação não incorrerá em falta de isonomia para qualquer agente regulado.

Portanto, com as justificativas acima acompanho o voto da relatora pela priorização das petições.



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Meirelles Fernandes Pereira, Diretor**, em 10/11/2023, às 17:49, 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 **2672458** e o código CRC **8B731133**.

VOTO Nº 309/2023/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.934690/2023-48
Expediente nº 1215585/23-3

Analisa a priorização das petições de registro do medicamento LIRUX e do medicamento OLIRE contendo o princípio ativo liraglutida.

Área responsável: Gerência Geral de Medicamentos
Relatora: Meiruze de Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se da solicitação de excepcionalidade, protocolada pela empresa EMS S/A e pela FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, intermediada por seu órgão específico singular, Instituto de Tecnologia em Fármacos, denominada Farmanguinhos, para priorização da análise do pedido de registro formulado nos autos dos processos nº 25351.350685/2022-05 (LIRUX) e 25351.370849/2022-11 (OLIRE).

O referido documento informa que em 22 de setembro de 2023, o Instituto de Tecnologia em Fármacos e a EMS firmaram um Protocolo de Cooperação, visando a realização de atividades conjuntas relacionadas ao desenvolvimento tecnológico de novos protótipos de novos fármacos. Adicionalmente, a requerente também remete a publicação do Decreto nº 11.715 de 26 de setembro de 2023 e da Portaria nº 1.100/2023, que institui a Política de Inovação da Anvisa.

A empresa EMS S/A solicitou o registro para os medicamentos LIRUX (Processo n° 25351.350685/2022-05) e OLIRE (Processo n° 25351.370849/2022-11), contendo o princípio ativo liraglutida, ambos os pedidos foram submetidos em setembro de 2022. Portanto, **há mais de 365 (trezentos e sessenta e cinco)** dias do protocolo, contrariando os prazos determinados pela Lei n° 13.411/2016.

Registra-se relevantes informações extraídas do Ofício conjunto EMS e Farmanguinhos (SEI 2631201), conforme se segue:

(...)

Destaque-se que já foi firmado, em 05/06/2023, e apresentado a esta i. Autarquia Federal, um Acordo de Confidencialidade entre Farmanguinhos e EMS, antes mesmo da assinatura do Protocolo de Cooperação em comento(...)

(...)

(...) é imperioso registrar que a Lei de n° 10.973/2004, chamada Lei de Inovação, que visa estabelecer medidas de incentivo à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo, com vistas à capacitação tecnológica, ao alcance da autonomia tecnológica e ao desenvolvimento do sistema produtivo nacional e regional do País estabelece, ainda, que a União, os Estados, o Distrito Federal, os Municípios e as respectivas agências de fomento poderão estimular e apoiar a constituição de alianças estratégicas e o desenvolvimento de projetos de cooperação envolvendo empresas, ICTs e

entidades privadas sem fins lucrativos voltados para atividades de pesquisa e desenvolvimento, que objetivem a geração de produtos, processos e serviços inovadores e a transferência e a difusão de tecnologia.

E, nesse ponto, destaca-se que, considerando que se trata de um medicamento que visa o tratamento de doenças com relevante impacto na saúde da população, o Instituto de Tecnologia de Fármacos na condição de instituição produtora de medicamentos vinculada ao Ministério da Saúde, pretende celebrar, nos termos da legislação em vigor, acordos futuros para absorção da tecnologia de produção do medicamento e posterior fornecimento ao Sistema Único de Saúde – SUS. E, assim a concessão do registro sanitário para o pedido realizado pela empresa EMS, caso legalmente possivelmente nos termos das normas aplicáveis, permitirá a ampliação das possibilidades de mercado e conseqüentemente poderá beneficiar uma eventual concorrência, a ser realizada nos termos da legislação vigente, visando a celebração de um possível acordo para transferência de tecnologia de produção do medicamento para Farmanguinhos, que observará as normas aplicáveis, sendo esta a única e exclusiva razão que motivou a participação de Farmanguinhos no presente pleito.

Desta feita, considerando a relevância dos medicamentos em questão para o SUS e para a

população, as requerentes solicitam, excepcionalmente, que seja dada prioridade à análise do pedido de registro formulado nos autos dos processos administrativos 25351.350685/2022-05 (Lirux) e 25351.370849/2022-11 (Olire).

2. **Análise**

Inicialmente, reforço que os pilares de um sistema robusto de regulação de medicamentos se sustentam na capacidade de respostas orientadas por resultados, na capacidade de ser previsível, proporcional e independente, permitindo que o uso racional e o acesso a medicamentos não sejam prejudicados por uma estrutura regulatória rígida e ineficiente.

Um sistema regulatório fundamentado nesses valores deve ser capaz de executar suas principais responsabilidades para favorecer o acesso a medicamentos seguros, eficazes e de qualidade, como o de avaliar uma prioridade crítica para atender às necessidades da saúde pública, os quais são requisitos fundamentais para a saúde e economia brasileira, especialmente, quando esses produtos são fabricados no Brasil.

Neste contexto, segundo as discussões da Organização Panamericana de Saúde é preciso aumentar a conscientização e a apreciação do progresso para reduzir os desafios regulatórios regionais. Há necessidade de identificar as questões regulatórias que os mercados emergentes precisam e as oportunidades para o fortalecimento do sistema regulatório e do complexo industrial da saúde.

O desenvolvimento de medicamentos inovadores é essencial para a prevenção e tratamento das doenças. Há um consenso crescente que as políticas existentes

necessitam ser repensadas e novas abordagens precisam ser encontradas para combater o delicado equilíbrio entre estimular a verdadeira inovação, particularmente para as necessidades médicas não atendidas e o de garantir a sustentabilidade financeira para os sistemas de saúde e a acessibilidade para os pacientes.

Os medicamentos inovadores são fundamentais para progresso contínuo na prevenção e tratamento das doenças. Para lidar com esses desafios e garantir o acesso sustentável do paciente às inovações farmacêuticas é importante também estimular as mudanças nas alavancas regulatórias tradicionais.

Relevante considerar que a indústria farmacêutica é de “alto custo fixo”, o que significa que o processo para trazer um novo medicamento para o mercado envolve altos investimentos e riscos. Na mesma esteira, o Estado também tem potencial para ser um dos contribuintes para a inovação no setor de saúde, no desenvolvimento de novos medicamentos, especialmente, para os pacientes com alta necessidade médica, cujo acesso a medicamentos essenciais eficazes e acessíveis está em risco, devido a custos insustentáveis.

Para fins de proteger a sustentabilidade dos orçamentos farmacêuticos, outro ponto a ponderar é que os medicamentos inovadores que visam efetivamente efeitos terapêuticos reais precisam ter preços acessíveis, e sempre que possível, é salutar favorecer a concorrência de mercado.

Por outro lado, para que a indústria amplie os investimentos em pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos, com inovação revolucionária ou mesmo disruptiva, as quais sejam capazes de atender às necessidades médicas dos pacientes, é importante que

sejam dadas respostas eficientes das autoridades reguladoras.

Nesta linha, para atender os anseios e as necessidades do país, a minha percepção e consideração é que a medida regulatória que estabelece os critérios para priorização de análise para petições de registros de medicamentos também deve ser revista, proporcionando novas soluções para buscar o delicado equilíbrio entre estimular a verdadeira inovação e de garantir ao mesmo tempo a sustentabilidade para os sistemas de saúde.

Após essas primeiras considerações, passo à contextualização mais detalhada, uma vez que estamos tratando de pedido de registro para medicamentos de produção nacional, inovadores e com indicação para tratar adultos e crianças com diabetes mellitus tipo 2 e obesidade, doenças que contribuem, significativamente, para inúmeras comorbidades.

2.1. Diabetes Mellittus Tipo 2 e a Obesidade

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e a obesidade são importantes problemas de saúde pública e sua incidência vem aumentando nos últimos anos.^[1]

O diabetes mellitus (DM) é uma condição metabólica crônica complexa, progressiva e pouco compreendida no mundo. O DM2 é uma condição comum caracterizada por uma combinação de resistência periférica à insulina e secreção inadequada de insulina pelas células beta pancreáticas. Está associada à elevada morbimortalidade e é uma das doenças de maior impacto na saúde pública. Pacientes com DM2 apresentam alto risco de complicações macro e microvasculares em longo prazo, que levam a hospitalizações e complicações frequentes, incluindo doenças cardiovasculares (DCVs) ^[2]

Tanto a síndrome metabólica (SM) quanto o diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) conferem um risco aumentado de doença cardíaca coronária e doença cardiovascular (DCV). À medida que o DM2 se torna mais prevalentes, haverá um aumento associado no número de indivíduos com ou em risco de DCV.^[3]

O diabetes tipo 2 é a principal causa de novos casos de cegueira, derrames cerebrais, infarto do miocárdio, amputações de membros, insuficiência renal e transplante renal no mundo.

De acordo com a Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel), o índice de pessoas com diabetes tipo 2, saltou de 5% para 7,7%, em dois anos. O Brasil tem cerca 12,5 milhões de pessoas que sofrem com a doença, ocupando o 4º lugar dentre os países com maior incidência. No mundo, a Organização Mundial da Saúde (OMS) aponta que 1 em cada 11 pessoas no mundo tem diabetes, e esse número só cresce. Estima-se que em 2040 haja um aumento para 642 milhões de pessoas atingidas pela doença.

Conforme a Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas, em 2017, os gastos com o diabetes representaram 1,1% do PIB nacional, sendo de R\$ 8 milhões, por hora, o montante responsável por complicações da doença, e cerca de R\$ 53 mil, por hora, destinados às internações. O dado coloca o Brasil no 6º lugar, entre os países que mais gastam com a doença no mundo.^[4]

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a obesidade como condição crônica multifatorial caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, acarretando prejuízos à saúde (WHO, 2020)

Segundo os especialistas, a etiologia da obesidade é multifatorial, sendo as síndromes genéticas e as alterações endócrinas responsáveis por apenas 1% dos casos, os

outros 99% são considerados de causa exógena. [5]

Conforme resposta da OMS, a Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável reconhece as doenças não transmissíveis (DNTs) como um grande desafio para o desenvolvimento sustentável. Como parte da Agenda, os Chefes de Estado e de Governo se comprometeram a desenvolver respostas nacionais ambiciosas, até 2030, para reduzir em um terço a mortalidade prematura por DNTs por meio de prevenção e tratamento. [6]

Portanto, não é de surpreender, que o aumento da prevalência da obesidade esteja sendo acompanhado por aumentos semelhantes no número de pessoas com DM2.

2.1.1. Obesidade infantil

A obesidade infantil é uma doença que se caracteriza pelo acúmulo excessivo de gordura corporal na criança. Sua principal causa consiste na alimentação inadequada, juntamente com baixo gasto de energia, principalmente por falta de atividade física. Pode também ser decorrente de fatores genéticos e hormonais.

A obesidade relaciona-se com diversas doenças, como colesterol alto, diabetes, problemas ortopédicos, dentre outras. Além disso, favorece a baixa autoestima, desenvolvimento de problemas psicológicos, podendo prejudicar no desempenho escolar e ser causa frequente de bullying nas escolas. [7]

Nas últimas décadas, a prevalência da obesidade infantil aumentou de forma alarmante em todo o mundo. Segundo a OMS, em 2019, estima-se que 38,2 milhões de crianças com menos de 5 anos estavam com sobrepeso ou com obesidade. Antes considerados um problema de países de alta renda, o sobrepeso e a obesidade agora estão aumentando em países de baixa e média renda, principalmente em ambientes urbanos. [8]

Conforme estudo divulgado pela revista médica The Lancet, a prevalência de obesidade infantil nas meninas

saltou de 0,7% em 1975 para 5,6% em 2016. Nos meninos, a alta foi ainda maior, saindo de 0,9% em 1975 para 7,8% em 2016. Como consequência, atualmente, cerca de 124 milhões de crianças e adolescentes entre 5 e 19 anos ao redor de todo o mundo apresentam critérios para obesidade.

A prevalência de obesidade tem aumentado de maneira alarmante entre crianças e adolescentes nas últimas quatro décadas e, atualmente, representa um grande problema de saúde pública no mundo. No Brasil, a tendência é semelhante, de 1975 a 2016, o índice de obesidade infantil saltou de 0,93% para 12,7% entre os meninos e de 1,0% para 9,37% entre as meninas.

As doenças associadas à obesidade na infância e adolescência incluem anormalidades nos sistemas endócrino, cardiovascular, gastrointestinal, pulmonar, ortopédico, neurológico, dermatológico e psicológico.

À medida que aumenta a prevalência e a gravidade da obesidade infantil, comorbidades agudas e crônicas associadas, anteriormente consideradas doenças do adulto: diabetes mellitus tipo 2 (DM2), doença hepática gordurosa não alcoólica, síndrome metabólica, doença cardiovascular e apneia obstrutiva do sono, são encontradas na prática dos clínicos que tratam as crianças.

Além disso, a obesidade durante a adolescência também aumenta o risco de doenças e morte prematura durante a idade adulta, mesmo que o paciente consiga emagrecer. Como exemplo podemos citar o maior risco de câncer de mama nas mulheres que estiveram acima do peso durante a infância. Já os homens que tinham excesso de peso quando crianças apresentam um risco maior de morte por doença cardíaca isquêmica na vida adulta. [\[9\]](#)

Importante também considerar que crianças com obesidade enfrentam estigma social significativo, predispondo-as a graves consequências negativas em sua

saúde emocional e mental e desempenho escolar.

No geral, a obesidade na infância é um preditor robusto de obesidade na idade adulta, e as consequências podem persistir mesmo se o excesso de peso infantil for perdido. A obesidade pediátrica tem efeitos ao longo da vida nos pacientes, suas famílias e sistemas de saúde, o que aumenta a importância da garantia ao tratamento adequado.

Segundo os especialistas, a obesidade se apresenta com uma "epidemia" com grande complexidade e consequências desastrosas para a saúde individual e coletiva.

Do ponto de vista da saúde pública, não há lugar para omissão e todos nós devemos assumir o papel de não encorajar um ganho de peso excessivo na população pediátrica, sendo importante estimular a adoção das medidas não farmacológicas, como a educação alimentar e a prática de exercícios físicos. Contudo, quando necessário a intervenção medicamentosa, as alternativas terapêuticas devem estar disponíveis, permitindo a adequada prescrição médica.

2.2. Liraglutida

A descoberta do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), um hormônio incretina com efeitos importantes no controle glicêmico e na regulação do peso corporal, levou a esforços para estender sua meia-vida e torná-lo terapeuticamente eficaz em pessoas com diabetes tipo 2 (DM2). [\[10\]](#)

O fármaco liraglutida imita o GLP-1, hormônio natural produzido no intestino após a ingestão de alimentos, que desempenha um papel importante ao retardar o esvaziamento gástrico e regular a glicose no sangue. Aqueles que sofrem de diabetes tipo 2 têm um nível mais baixo de GLP-1 do que os não diabéticos. Os efeitos adversos são principalmente gastrintestinais – náuseas,

vômitos e diarreia. [11]

Os agonistas do receptor GLP-1 são incretinas que aumentam a secreção de insulina e aumentam a saciedade ao retardar o esvaziamento gástrico, bem como por efeito no núcleo arqueado do hipotálamo, sistema límbico/recompensa na amígdala e no córtex.

A classe estabelecida de agentes, as terapias baseadas em GLP-1, representam um avanço significativo no tratamento de DM2, no entanto, todos os agonistas do receptor de GLP-1 disponíveis (GLP-1RAs) são injetáveis, como o Victoza e Saxenda à base de liraglutida, medicamentos biológicos usados no tratamento de diabetes tipo 2 e obesidade.

A liraglutida é um agonista do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), que permite reviver as funções de excreção de insulina que são inibidas pelo diabetes. Os medicamentos à base de liraglutida registrados no país são da categoria de produtos biológicos, sendo comercializados no país pela Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil, conforme referenciado abaixo:

Consultas
ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Resultado da Consulta de Produtos

	Nome Comercial	Princípio Ativo	Registro	Processo	Nome da Empresa Detentora do Registro - CNPJ	Situação	Vencimento
<input type="checkbox"/>	SAXENDA	liraglutida	117660032	25351.358815/2014-94	NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA - 82.277.955/0001-55	Válido	02/2026
<input type="checkbox"/>	VICTOZA	liraglutida	117660028	25351.765063/2008-44	NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA - 82.277.955/0001-55	Válido	04/2030

[12]

Conforme consulta no portal da Anvisa, o Saxenda e o Victoza são fabricados fora do Brasil, especificamente, na Dinamarca e Estados Unidos.

[13] ; [14] e [15]

2.2.1. Liraglutida sintética

Os peptídeos terapêuticos representam uma área de interesse na indústria farmacêutica, tendo aumentado, consideravelmente nos últimos anos, o número de ingredientes farmacêuticos ativos (IFA's) baseados em peptídeos aprovados como terapêuticos e muitos outros estão passando por ensaios clínicos (fases: I, II e III).

Os candidatos a peptídeos podem ser produzidos por estratégias químicas ou recombinantes, de acordo com o comprimento da sequência e a partir da presença de aminoácidos não proteínogênicos na estrutura primária. A comercialização de candidatos a drogas proteicas ainda enfrenta muitas barreiras: mudanças nas variáveis externas e/ou internas. [\[16\]](#)

O avanço tecnológico e a inovação para o medicamento em discussão estão concentrados no método inovador de obtenção do princípio ativo, podendo ser uma opção de fabricação do medicamento a partir do fármaco como peptídico sintético, desde que, altamente purificado e comprável ao peptídeo de origem do ácido desoxirribonucléico recombinante (rDNA).

Importante destacar o avanço no conhecimento em síntese de peptídeos, permitindo a sua produção e uso terapêutico, o que significa muitos esforços científicos para uma caracterização profunda das propriedades de agregação e uma comparação extensa com a liraglutida biológica. Esses estudos e controles devem ser capazes de garantir a eficácia e acesso ao mercado com segurança, permitindo o registro do medicamento como uma alternativa segura, eficaz e de menor custo.

2.3. Produção Nacional

Segundo a empresa, os medicamentos serão fabricados no Brasil, e conforme Relatório Produção nacional - Liraglutida (SEI nº 2665135) apresentado, destaque:

“A tecnologia de formulação e administração desses compostos, em sua

grande maioria, trata-se de soluções cuja administração se dá de maneira injetável por via subcutânea realizada em dispositivos ajustáveis e multidoses. Surge então o primeiro grande desafio da internalização e domínio dessa tecnologia. Foi necessária a realização de investimento em torno de 60 milhões de reais para construção e certificação pela ANVISA e, em processo pelo FDA, de uma planta dedicada para líquidos injetáveis estéreis apresentados em dispositivos precisos de entrega de multidoses ajustadas a necessidade posológica do paciente.

Esse foi um dos pontos iniciais do projeto. A decisão dos acionistas da EMS, após revisão minuciosa das necessidades da planta do ponto de vista de operação e também de BPF para realização de investimentos necessários em uma nova unidade fabril totalmente dedicada para formulações estéreis de peptídeos injetáveis em dispositivos ajustáveis de múltiplas doses. Foi necessária a formação de mão de obra especializada para operar e garantir a qualidade de uma fábrica como essa, investimentos em sistemas de monitoramento ambiental, sistemas de registro de dados e das condições da fábrica, pra termos o melhor nível BPF que a tecnologia atual nos permite. Além da geração de 100 novas vagas de emprego.

O segundo desafio refere-se ao controle de qualidade para aquisição de equipamentos de espectrometria de massa de alta resolução, difração circular para medir a estrutura secundária, cromatografia de exclusão para medir a estrutura terciária ou agregados. Trata-se de ferramentas analíticas que tivemos que implementar, trazendo pesquisadores doutores e treinando os mesmos no ambiente de boas práticas. Analisamos a acurácia de dose do dispositivo de entrega do medicamento, a atividade biológica, possíveis agentes imunogênicos foram estudados *in silico* e *in vitro* pelos nossos pesquisadores e parceiros reconhecidos pela sua expertise na área.

Assim, repiso os ditames do Decreto 8.077/2013 que prevê a prioridade de análise do registro de medicamento com inovações radicais ou incrementais fabricados no Brasil, desde que o núcleo tecnológico do produto também seja fabricado no País.

2.4. Do pedido de priorização de análise

Para análise do referido pedido, é importante registrar inicialmente que parte da RDC nº 200/2017 foi atualizada por meio da publicação da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 753 de 28 de setembro de 2022, que trouxe os conceitos:

XXXIX - medicamento inovador: medicamento com nova associação, nova monodroga, nova via de administração, nova concentração, nova forma farmacêutica, novo acondicionamento, nova indicação terapêutica ou com inovação diversa em relação a um medicamento novo já registrado no país;

XL - medicamento novo: medicamento que contenha nova molécula e observe as disposições da Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996;

Convém ponderar que diante da publicação da RDC 753/2017, a RDC nº 204/2017 está obsoleta e não corresponde ao atual cenário regulatório da Anvisa para avaliação dos medicamentos inovadores. Destaca-se que estamos tratando do que pode ser o primeiro registro no país, de um medicamento com o insumo farmacêutico ativo ou molécula, como novo, sendo o primeiro medicamento sintético no país a base de liraglutida.

Acrescenta-se que, se registrado pela Anvisa, o medicamento à base de liraglutida sintética permitirá a sua eleição a medicamento de referência e por conseguinte, o registro de medicamento genéricos e similares, ampliando as oportunidades para o acesso e a redução dos custos para o tratamento, e, sobretudo, favorecendo o paciente.

Soma-se à importância terapêutica do medicamento, a solicitação da indicação clínica para a população pediátrica, e que os medicamentos conservam as características dos produtos já registrados na Anvisa com o IFA biológico, apresentando-se com a mesma forma farmacêutica, mesma indicação terapêutica e mesma concentração.

Tais características tem a vantagem de se tratar de fármaco com eficácia conhecida, mas de acesso ainda restrito, dados os preços aprovados para os produtos biológicos e a falta de concorrência nesse segmento terapêutico à base de liraglutida.

Não restam dúvidas que o medicamento com a liraglutida, obtida pela via sintética, é caracterizado como uma relevante inovação, permitindo inclusive o seu registro na categoria de medicamento novo, conforme o assunto petitionado pela empresa, podendo também ser considerado uma inovação diversa em relação a um medicamento biológico já registrado no país.

A liraglutida sintética, além da inovação tecnológica, poderá ser considerada um medicamento “equivalente

terapêutico” à liraglutida biológica, permitindo a ampliação do acesso e a redução dos custos do tratamento, por meio, do aumento da disponibilidade de oferta e da concorrência.

Há esforços regulatórios para aumentar a pesquisa e as indicações dos medicamentos para crianças, certamente a implementação dessas diretrizes acelerou os avanços na pesquisa de medicamentos pediátricos. Entretanto, ainda há muitos desafios a serem superados e, sempre que possível, as autoridades devem lançar mão de estudos de extrapolação e dados de vida real para ampliar o acesso infantil a medicamentos aprovados.

É certo que nas últimas décadas grandes progressos foram feitos no desenvolvimento de novos tratamentos para DM2 e obesidade em adultos, como as diferentes apresentações da insulina, liraglutida, semaglutida, orlistate e sibutramina. No entanto, o desenvolvimento de novos tratamentos para essas doenças na população infantil tem sido lento. Assim, precisamos sopesar as nossas considerações para o lado dos benefícios aos interesses da saúde pública, quando for possível ampliar o acesso aos medicamentos que tratam crianças afetadas com essas doenças.

2.5. Das manifestações técnicas

As manifestações técnicas que subsidiaram a análise do pedido de excepcionalidade foram aportadas pela Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED) - SEI 2653374 - e pela Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) - SEI 2660631.

A Gerência Geral de Medicamentos se manifestou por meio do **DESPACHO Nº 1261/2023/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA**, alegando a situação não está prevista na RDC nº 204/2017. Contudo, a área destacou que se trata dos primeiros pedidos de

medicamentos sintéticos a utilizar um medicamento biológico como comparador e, se aprovados, poderiam servir de referência para o desenvolvimento de versões genéricas e similares, com possibilidade de ampliação de acesso da população a esses medicamentos, mas a previsão de início de análise é até junho de 2024.

(...) é relevante destacar que os medicamentos Lirux (25351.350685/2022-05) e Olire (25351.370849/2022-11) representam os primeiros pedidos de registro na categoria regulatória de medicamentos sintéticos que utilizaram um medicamento biológico como comparador, sendo este último o único disponível no mercado. Caso esses medicamentos sejam aprovados, isso abriria a possibilidade de ampliar o acesso da população a esses medicamentos e, posteriormente, serviriam como medicamentos de referência para o desenvolvimento de versões genéricas e similares, que, se aprovadas, ampliariam ainda mais a disponibilidade desses medicamentos.

(...)

Informa-se que a previsão de análise dos medicamentos pela GQMED está programada para o período de janeiro a março de 2024, enquanto a análise pela GESEF está prevista para o ciclo de abril a junho de 2024.

A Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização se manifestou por meio da **NOTA TÉCNICA Nº 404/2023/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA**, informando não haver indícios de desabastecimento do mercado de liraglutida, mas, por se tratar de um mercado altamente concentrado, esse risco pode eventualmente existir.

(...), não há indícios de que o mercado esteja desabastecido do medicamento Saxenda (liraglutina).

No entanto, trata-se de um mercado concentrado e só um fabricante disponibiliza medicamentos com o princípio ativo liraglutina. Desta maneira, caso ocorra algum problema com os referidos produtos, há alto risco de desabastecimento de mercado.

Deve-se considerar que esta área técnica não possui dados referentes à quantidade de medicamento consumida e a logística necessária para suprir cada cidade ou Estado, desta maneira, não é possível afirmar que o quantitativo de estoque atual fabricado/importado dos medicamentos é capaz de atender a demanda nacional.

Ainda neste contexto de avaliação, foi ponderada a Portaria SECTICS/MS nº 60, de 27 de outubro de 2023, do Ministério da Saúde, tornando pública a decisão de não

incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a liraglutida 3mg para o tratamento de pacientes com obesidade e IMC acima de 35kg/m², pré-diabetes e alto risco de doença cardiovascular. Importante destacar que do relatório os membros da Conitec não questionam a eficácia e segurança do medicamento, conforme conclusão:

Para a recomendação, o comitê considerou que a tecnologia utilizada de forma isolada não é efetiva para o controle da obesidade como problema de saúde pública e que ela deveria estar associada a medidas de modificação no estilo de vida, tais como dieta hipocalórica, prática de exercícios físicos, tratamento psicológico, dentre outras. Somado a isso, o plenário considerou a necessidade de uma rede ou programa especializado para o acompanhamento dos pacientes, em conformidade com o observado nas recomendações de outras agências de ATS; assim como as possíveis dificuldades para esse acompanhamento no âmbito do SUS; a não custo-efetividade da tecnologia; seu elevado impacto orçamentário e a incerteza quanto a relevância clínica do desfecho de redução de 5% no peso corporal

Com isso, é possível perceber que estamos tratando de um caso *sui generis* que nos impõe uma avaliação e interpretação macro da finalidade da regulamentação. De toda sorte, é importante também considerar que, dentro das diretrizes das boas práticas regulatórias, as normativas da Anvisa precisam passar pelo contínuo monitoramento *ex-post* e o caso em discussão demonstrou a necessidade da melhoria redacional e clareza da regulamentação para evitar interpretações diversas para casos semelhantes, que poderiam impor barreiras e desestimular a inovação no país.

Neste aspecto, cabe registrar que a Lei de nº 10.973/2004, conforme se segue:

Art. 1º Esta Lei estabelece medidas de incentivo à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo, com vistas à capacitação tecnológica, ao alcance da autonomia tecnológica e ao desenvolvimento do sistema produtivo nacional e regional do País, nos termos dos [arts. 23, 24, 167, 200, 213, 218, 219 e 219-A da Constituição Federal](#). ([Redação pela Lei nº 13.243, de 2016](#))

Parágrafo único. As medidas às quais se refere o caput deverão observar os seguintes princípios: ([Incluído pela Lei nº 13.243, de 2016](#))

I - promoção das atividades científicas e tecnológicas como estratégicas

para o desenvolvimento econômico e social; [\(Incluído pela Lei nº 13.243, de 2016\)](#)

.....

V - promoção da cooperação e interação entre os entes públicos, entre os setores público e privado e entre empresas; [\(Incluído pela Lei nº 13.243, de 2016\)](#)

VI - estímulo à atividade de inovação nas Instituições Científica, Tecnológica e de Inovação (ICTs) e nas empresas, inclusive para a atração, a constituição e a instalação de centros de pesquisa, desenvolvimento e inovação e de parques e polos tecnológicos no País; [\(Incluído pela Lei nº 13.243, de 2016\)](#)

VII - promoção da competitividade empresarial nos mercados nacional e internacional; [\(Incluído pela Lei nº 13.243, de 2016\)](#)

VIII - incentivo à constituição de ambientes favoráveis à inovação e às atividades de transferência de tecnologia; [\(Incluído pela Lei nº 13.243, de 2016\)](#)

IX - promoção e continuidade dos processos de formação e capacitação científica e tecnológica; [\(Incluído pela Lei nº 13.243, de 2016\)](#)

X - fortalecimento das capacidades operacional, científica, tecnológica e administrativa das ICTs; [\(Incluído pela Lei nº 13.243, de 2016\)](#)

Nesta esteira, destaca a ênfase do governo federal para o tema da “*neointustrialização*”/ “*indústria 4.0*” com inovação e sustentabilidade que coaduna com a publicação do Decreto nº 11.464, de 03 de abril de 2023, Decreto nº 11.482, de 06 de abril de 2023 e do Decreto nº 11.715, de 26 de setembro de 2023, também demonstram que houve uma mudança no cenário da política pública que justifica que a Anvisa reconheça a necessidade de dar celeridade à análise dos pleitos formulados para as inovações que serão fabricadas nos países.

Decreto nº 11.464 de 03 de abril 2023- Dispõe sobre o Grupo Executivo do Complexo Econômico-Industrial da Saúde

Art. 1º

Parágrafo único. O Complexo Econômico-Industrial da Saúde - Ceis compreende a base econômica, produtiva e tecnológica estratégica para a produção e a inovação, no País, de:

I - medicamentos;

II - vacinas;

III - insumos farmacêuticos ativos;

.....

Art. 3º As medidas, iniciativas e ações necessárias para fortalecer as políticas públicas no âmbito do Ceis serão regidas pelas seguintes diretrizes estratégicas:

- I - reduzir a vulnerabilidade tecnológica do SUS;
 - II - estimular a produção e a inovação nacional em modelo que favoreça a cooperação regional e global;
 - III - promover a estabilidade, o fortalecimento institucional e as parcerias e redes colaborativas voltadas para produção e inovação em saúde;
 - IV - estabelecer regulação convergente para a produção e a inovação;
 - V - promover ambiente institucional que garanta segurança jurídica e sustentabilidade dos investimentos em inovação e produção local, destinado a colaborar na redução da vulnerabilidade do SUS;
-

Decreto nº 11.482, de 06 de abril de 2023

O Governo Federal anunciou a reestruturação do Conselho Nacional de Desenvolvimento Industrial - CNDI.

Art. 1º O Conselho Nacional de Desenvolvimento Industrial - CNDI, vinculado à Presidência da República, tem a finalidade de propor ao Presidente da República políticas nacionais e medidas específicas destinadas a promover o desenvolvimento industrial do País.

Art. 2º Ao CNDI compete:

- I - propor ao Presidente da República a política industrial e suas revisões;
- II - aprovar as diretrizes para a implementação da política industrial;
- III - apreciar propostas e fazer sugestões sobre o planejamento de médio e longo prazos para o desenvolvimento industrial do País;
- IV - apreciar propostas para o aumento da resiliência das cadeias produtivas nacionais e da capacidade tecnológica e de inovação do setor produtivo brasileiro;

Decreto nº 11.715 de 26 de setembro 2023- Institui a Estratégia Nacional para o Desenvolvimento do Complexo Econômico-Industrial da Saúde

Art. 1º Fica instituída a Estratégia Nacional para o Desenvolvimento do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, com a finalidade de orientar os investimentos, públicos e privados, nos segmentos produtivos da saúde e em inovação, na busca de soluções produtivas e tecnológicas para enfrentar os desafios em saúde, com vistas à redução da vulnerabilidade do Sistema Único de Saúde - SUS e à ampliação do acesso à saúde.

Art. 3º São objetivos da Estratégia Nacional para o Desenvolvimento do Complexo Econômico-Industrial da Saúde:

- I - reduzir vulnerabilidades do SUS e ampliar o acesso universal à saúde, por meio do desenvolvimento e da absorção de tecnologias em saúde;
- II - fortalecer a produção local de bens e serviços, que:
 - a) envolva a reconstrução da capacitação local de fornecimento de insumos farmacêuticos ativos - IFAs, medicamentos, vacinas e soros, hemoderivados, produtos biotecnológicos, dispositivos médicos e tecnologias digitais; e
 - b) contribua para que o Complexo Econômico-Industrial da Saúde seja resiliente e capaz de dar suporte à preparação e ao enfrentamento de emergências e necessidades em saúde;
- III - articular os instrumentos de políticas públicas, como o uso de poder de

compra do Estado, o financiamento, a regulação, a infraestrutura científica e tecnológica e outros incentivos, com vistas ao desenvolvimento do Complexo Econômico-Industrial da Saúde;

IV - criar um ambiente institucional que favoreça o investimento, a inovação, a capacitação e a geração de empregos diretos e indiretos no âmbito do Complexo Econômico-Industrial da Saúde;

V - impulsionar a pesquisa, o desenvolvimento, a inovação e a produção de tecnologias e serviços destinados à promoção, à prevenção, ao diagnóstico, ao tratamento e à reabilitação da saúde;

.....

A Política de Inovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária publicada recentemente, por meio da Portaria nº 1.100 de 28 de setembro de 2023, é outro instrumento normativo que merece ser citado neste contexto de análise. Isto porque, visa promover o alcance dos resultados institucionais, facilitar o desenvolvimento e a internalização no Brasil de produtos e serviços inovadores, baseados em novas tecnologias, e aprimorar a capacidade da Agência em lidar com problemas complexos e inesperados.

PORTARIA Nº 1.100, DE 28 DE SETEMBRO DE 2023

Institui a Política de Inovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Art. 1º Instituir a Política de Inovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que tem como objetivos, a partir da concepção, desenvolvimento e materialização de ideias inovadoras.

I - Promover o alcance dos resultados institucionais esperados; ampliar o engajamento e a satisfação dos servidores e colaboradores; melhorar a eficiência e a qualidade dos processos de trabalho; e otimizar a carga e os custos administrativos e financeiros das atividades da Agência;

II - Facilitar o desenvolvimento e a internalização no Brasil de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária, que sejam inovadores, baseados em novas tecnologias ou áreas de conhecimento, e que contribuam com a melhoria da saúde da população;

III - Aprimorar a capacidade da Anvisa em lidar com problemas novos, complexos e inesperados.

2.6. Considerações finais

Numa perspectiva de saúde global, os medicamentos são um dos fatores que desempenham papel significativo para o tratamento e a prevenção das doenças, e neste

aspecto tem-se observado que nos últimos tempos as inovações na ciência da saúde mudaram muito a capacidade de tratar doenças e melhorar a qualidade de vida.

Assim, não há dúvidas que os avanços na tecnologia médica podem melhorar ainda mais a saúde dos pacientes, ao mesmo tempo que contribuem para reduzir os riscos do agravamento das doenças. Então, é importante que nos concentremos na relação entre a inovação da fabricação farmacêutica e as possibilidades de ampliar o seu acesso, como no caso dos medicamentos sintéticos à base de liraglutida.

A inovação na fabricação farmacêutica tem um impacto positivo na saúde das pessoas, e a indústria farmacêutica brasileira, impulsionada pela inovação técnica em pesquisa e desenvolvimento (P&D), favorece o seu crescimento, melhora a eficiência da inovação tecnológica e promove o acesso a novos mercados.

Conforme diretrizes da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE), o desenvolvimento de um sistema de saúde eficiente gera benefícios para todos. Melhorar a saúde humana e fornecer acesso a cuidados de saúde de qualidade é uma preocupação fundamental de todos os países. Não é apenas um imperativo ético e social; é também um ingrediente necessário para o desenvolvimento sustentável a longo prazo das economias e das sociedades. Em muitos países da OCDE, a saúde é um dos setores de crescimento mais importantes e dinâmicos da economia. [\[17\]](#)

Esse dinamismo foi verificado fortemente com a pandemia da Covid-19, que afluou a discussão quanto às necessidades de promover o crescimento econômico, a autonomia na produção de insumos estratégicos e o controle dos custos em saúde.

Paralelamente, a pandemia da COVID-19 mostrou a

importância da inovação neste país em diferentes negócios relacionados à saúde: vimos fabricantes de roupas fazendo máscaras faciais, produtores de bebidas alcoólicas fazendo desinfetante para as mãos e empresas de equipamentos eletroeletrônicos fabricando ventiladores pulmonares, o que reforça a potência do setor na economia, ao mesmo tempo em que revela uma fragilidade da base produtiva nacional em saúde.

E para finalizar, trago a importância do complexo industrial da saúde no contexto atual de transformação tecnológica, em que a inovação fortalece a indústria nacional e aumenta a autonomia do Brasil na produção e abastecimento de insumos estratégicos para a saúde, com aumento da concorrência e ampliação de acesso e, em última instância, com geração de emprego e renda e promoção do desenvolvimento econômico e social.

Diante de todo exposto e considerando:

1. os princípios da razoabilidade e da proporcionalidade;
2. que há reduzido número de medicamento registrado para tratamento de obesidade mórbida em adultos e em crianças;
3. a relevância terapêutica do medicamento e os efeitos negativos maciços da DM2 e da obesidade, especialmente, para as crianças e adolescentes;
4. que é essencial utilizar as abordagens medicamentosas disponíveis para tratar a doença no início de seu curso e evitar o agravamento da saúde, ainda que modificações no estilo de vida, incluindo mudança comportamental, aumento da atividade física e uma dieta balanceada, continuem sendo a primeira linha de tratamento da obesidade;
5. que as intervenções farmacológicas devem ser consideradas para retardar o ganho de peso e diminuir o risco de complicações, principalmente em crianças que não conseguem perder peso com modificações no estilo de vida e demonstram comorbidades novas ou agravadas;

6. que após o ressurgimento da ameaça de doenças infecciosas manifestadas nas pandemias a questão da falta de medicamentos para certas indicações vem ganhando força em diferentes países;
7. que a regulamentação eficaz dos medicamentos deve promover e proteger a saúde pública, garantindo a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, promovendo a fabricação, armazenamento e distribuição adequados dos medicamentos;
8. que estamos tratando de uma importante inovação tecnológica que fortalece o complexo industrial da saúde e aumenta a autonomia do Brasil na produção e abastecimento de insumos estratégicos para a saúde;
9. que os peptídeos terapêuticos representam uma grande área de interesse na indústria farmacêutica;
10. que novos registros desses medicamentos também ampliam o acesso da população, permitindo ainda posteriormente o registro de medicamentos genéricos e similares;
11. que até o terceiro registro de um medicamento genérico inédito e com mesmo insumo farmacêutico ativo pode ser priorizado e que o caso em tela guarda certa analogia com o previsto no inciso V do Art. 3º da RDC 204/2017, que privilegia o aumento do acesso a medicamentos permitindo a priorização das três primeiras petições de medicamento genérico inédito;
12. que no contexto da saúde pública é importante a manutenção do processo de registro desses medicamentos e a priorização pleiteada pela empresa;
13. que a Anvisa publicou a RDC nº 753/2022 que trata mais claramente as possibilidades de de vias registro de medicamentos, destacadamente, para osinovadores;
14. as manifestações das áreas técnicas GGMed e GGFIS;
14. que houve a publicação dos Decretos 11.464, de 03 de abril de 2023 e 11.715, de 26 de setembro de 2023, demonstrando que houve uma mudança no cenário da política pública, que justifica que a Anvisa reconheça a necessidade de dar celeridade à análise dos pleitos formulados para as inovações que serão fabricadas nos país,
15. que a Anvisa publicou a Portaria Anvisa nº1100 de 28 de setembro de 2023; e

15. demais elementos destacados neste voto, passo para o voto.

3. **Voto**

Por todo exposto, **VOTO PELA APROVAÇÃO** do entendimento de que as petições de registro dos medicamentos LIRUX (expediente: 4645166/22-8, protocolada em 01/09/2022) e OLIRE (expediente: 4682881/22-8, protocolada em 12/09/2022) sejam priorizadas com base na finalidade e interpretação dos Decretos 11.464, de 03 de abril de 2023, e 11.715, de 26 de setembro de 2023, bem como a Portaria Anvisa nº 1100, de 28 de setembro de 2023, atos normativos posteriores à RDC nº 204/2017.

Adicionalmente **VOTO**:

- que a GGMed e GGBio, por meio do processo regulatório, façam a melhoria na RDC 204/2017, considerando as lacunas atualmente identificadas, a nova política pública para o fortalecimento do complexo econômico da saúde e o acesso a medicamentos inovadores.
- que até a revisão da RDC 204/2017 a Dicol adote o mesmo racional para casos semelhantes, considerando os Decretos: 11.464 de 03 de abril de 2023 e 11.715 de 26 de setembro de 2023, bem como a Portaria Anvisa nº 1100 de 28 de setembro de 2023, atos normativos posterior a RDC nº 204/2017.
- que nos próximos 30 (trinta) dias as petições de registro dos medicamentos LIRUX (expediente: 4645166/22-8, protocolada em 01/09/2022) e OLIRE (expediente: 4682881/22-8, protocolada em 12/09/2022) entrem em análise e que o tema seja discutido na CATEME, se pertinente. Adicionalmente, indico que seja convidado associações médicas com a de endocrinologia, pediatria, Abeso e demais especialistas que a GESEF/GGMed entenderem necessárias.

Solicito inclusão em circuito deliberativo para decisão final à soberania da Diretoria Colegiada da ANVISA.

- [1] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2901596/>
[2] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30559234/>
[3] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2901596/a>
[4] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2901596/a>
[5] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2901596/a>
[6] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2901596/a>
[7] Obesidade infantil - ObservaPed (ufmg.br)
[8] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
[9] Obesidade infantil: causas, riscos e como evitar | MD.Saúde (mdsaude.com).
[10] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6474072/>
[11] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8082722/>
[12] <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=25217>
[13] <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351358815201494/?substancia=25217>
[14] <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351358815201494/?substancia=25217>
[15] <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351765063200844/?substancia=25217>
[16] <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/17/5485>
[17] <https://www.oecd.org/health/developingahealthcaresystembenefitingall.htm>



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 06/11/2023, às 17:44, 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 **2665138** e o código CRC **3115C343**.

Referência: Processo nº
25351.934690/2023-48

SEI nº 2665138