

VOTO Nº 109/2023/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.934661/2022-03

Expediente nº 0046785/23-0

Harmonização de entendimento para fins de ampliação do escopo da revisão da RDC N° 204/2017 que dispõe sobre o enquadramento na categoria prioritária, de petições de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos.

Área responsável: GGMED

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. **Relatório**

A Segunda Diretoria vem recebendo solicitações de excepcionalidade quanto à priorização de análise de petições de registro e pós registro de medicamentos, o que apontou a necessidade de clareza quanto a interpretações da Resolução da Diretoria Colegiada, a RDC nº 204, de 27 de dezembro de 2017, especialmente no cenário de avanços tecnológicos e de outros aspectos que necessitam ter entendimentos pacificados, evitando tratamentos não isonômicos e desarrazoados das petições passíveis de prioridade, conforme as condições estabelecidas no marco legal.

A seguir, para ilustrar o tema, apresento uma situação referente ao assunto que precisa ser enfrentada pela Anvisa:

1.1 Priorização de medicamentos inovadores

Situação A: Registro no país de medicamento na condição de primeiro insumo farmacêutico ativo (IFA) sintético, com medicamento já registrado com o IFA biológico ou fitoterápico ou fitofármaco. Por exemplo, primeira petição de registro na categoria de medicamento novo com IFA sintético semelhante a um IFA de origem biológica, do tipo biofármacos peptídeos (liraglutida, semaglutida, oxitocina e outros) já registrado da categoria de medicamento biológico.

Temos o seguinte caso:

Processo: 25351.934661/2022-03 (priorização de análise das petições de registro do medicamento ILIRV e do medicamento IDREVO), contendo o princípio ativo liraglutida, solução injetável), ambos os medicamentos desenvolvidos e projetados para serem produzidos em território nacional.

O medicamento ILIRV é uma solução injetável de liraglutida com indicação clínica para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 para a população adulta e pediátrica acima de 10 anos. O medicamento IDREVO também é uma solução injetável de liraglutida, mas com indicação clínica para o tratamento de obesidade para a população adulta e pediátrica acima de 12 anos.

Ambos foram considerados como medicamentos inovadores, conforme art.º 39 da RDC 200/2017, vigente à época da submissão das petições, considerando as diferentes categorias regulatórias dos produtos. Ademais, a empresa solicitou o registro dos medicamentos ILIRV e IDREVO por meio do assunto: 10775 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento com mesmo(s) IFA(s) de Medicamento Novo já registrado, seguindo as orientações das áreas técnicas da Gerência Geral de Medicamentos (GGMED).

Ao submeter as referidas petições, a empresa alegou que as petições se enquadram na categoria prioritária, conforme Art. 3º, inciso II, da RDC nº 204 de 27 de dezembro de 2017:

"Art. 3º Serão classificadas como prioritárias as petições de registro de medicamentos enquadrados em um ou mais dos seguintes critérios:

(...)

II - medicamento novo, nova forma farmacêutica, nova indicação terapêutica ou nova concentração destinados à população pediátrica;" (grifo nosso).

A princípio, o referido inciso descreve as inovações que seriam passíveis de priorização como medicamento novo (sendo este definido como medicamento com IFA inédito no país, nos termos da RDC n° 200/2017), nova forma farmacêutica, nova indicação terapêutica ou nova concentração.

Após avaliação do pedido, a área técnica entendeu que as referidas petições não adotam os critérios de priorização previstos na RDC n° 204/2017, tendo em vista o estabelecido no Art. 11 da referida norma:

Art. 11. No ato do protocolo a empresa deverá anexar documento indicando qual(is) critério(s) estabelecido(s) nos arts. 3º, 4º, 5º e 6º fundamenta(m) o enquadramento na categoria prioritária.

Parágrafo único. Caso o enquadramento na categoria prioritária não seja confirmado durante a análise técnica, a petição será indeferida. (grifo nosso)

Diante disso, a GESEF indeferiu as petições de registro. Contudo, considerando que os medicamentos têm indicação de uso pediátrico e, ainda, o processo de revisão da RDC N° 204/2017 (SEI 25351.940635/2018-20), com o principal propósito de possibilitar que as petições não priorizadas sejam incluídas no final da fila de análise ao invés de serem indeferidas, a GGMed, por meio do DESPACHO N° 1565/2022/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA, submeteu o processo para apreciação e considerações da Segunda Diretoria.

1.2 Priorização de petição com a solicitação de priorização posteriormente ao protocolo da petição prioritável

Situação B: Processos de registro ou pós registro de medicamentos protocolados, inicialmente, na condição ordinária, mas que no transcorrer do tempo de espera na fila de análise da Anvisa, ocorreram fatos novos ou situações que resultaram na modificação do rito de análise do medicamento, possibilitando o enquadramento da petição na condição prioritária, nos termos das diretrizes previstas na RDC n° 204/2017. Contudo, como a petição já foi protocolada, a área entende que não é possível mais a mudança na condição do peticionamento, ou seja, de ordinário para prioritário. Nesta condição, temos os seguintes casos:

I - Processo: 25351.931438/2022-04 (priorização de análise do processo de registro da associação de fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina, na concentração 300mg + 300mg, comprimido revestido).

O medicamento Dupla® é uma associação dos ingredientes farmacêuticos ativos lamivudina + fumarato de tenofovir desoproxila, 300 + 300 mg, comprimido revestido. Ele foi registrado na Anvisa como medicamento novo pela empresa Cristália e, no âmbito de uma PDP, a tecnologia está sendo transferida para um laboratório oficial.

O Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco Governador Miguel Arraes S/A - LAFEPE, em 27/10/2022, solicitou registro para o medicamento lamivudina + fumarato de tenofovir desoproxila. Essa solicitação foi protocolada sob o código de assunto "10775 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento com mesmo(s) IFA(s) de Medicamento Novo já registrado", mesmo caminho regulatório adotado pela empresa Cristália quando do registro do medicamento Dupla® (seção VII da Resolução Diretoria Colegiada-RDC n° 200 de 26 de dezembro de 2017).

Diante desta situação, esta Segunda Diretoria realizou consulta à Procuradoria se havia óbices jurídicos para registro pelo LAFEPE do medicamento objeto da PDP como Medicamento Novo. Por meio do PARECER n° 259/2022/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU, a Procuradoria declarou o entendimento de que existe legalidade e viabilidade de enquadramento na categoria de medicamento inovador, segundo o disposto na Resolução - RDC n° 200, de 2017.

A área técnica da GGMed acatou o Parecer da Procuradoria, no entanto, não considerou a petição prioritária pelo enquadramento no inciso VI, art. 3º da Resolução RDC N° 204/2017, uma vez que a empresa não solicitou a priorização da análise. Assim, a petição seguiu a via ordinária, mesmo se tratando de produto objeto de Parceria para o Desenvolvimento Produtivo.

II - Processo: 25351.902945/2023-11 (priorização de análise do processo de pós-registro do medicamento micofenolato de sódio, 180 mg e 360 mg

comprimido revestido de liberação retardada), usado para prevenir a rejeição aguda de transplante em pacientes submetidos a transplante renal.

Por meio do Ofício nº 2-Sec ARP/DIR/LQFEX de 30/01/2023, emitido pelo Laboratório Químico Farmacêutico do Exército, foi solicitada a priorização de análise da petição, protocolada em 01/12/2022, de inclusão de novo fabricante nacional de IFA (Nortec Química S.A.) para o medicamento objeto de PDP, micofenolato de sódio. A requerente informa que a petição pode ser priorizada pelo inciso VI, art. 3º, da RDC nº 204/2017.

Após avaliação do pleito, a área técnica informou que o pedido de priorização da petição deveria ter sido realizado no ato do protocolo, conforme previsto no art. 10 da RDC N° 204/2017.

1.3 Priorização de petições com condição prioritáveis e não prioritáveis

A GGMED informou que alguns medicamentos possuem mais de uma indicação ou são destinados a mais de uma população alvo. Nesse cenário, uma mesma petição de registro de medicamento pode contemplar um “aspecto” passível de priorização, nos termos da RDC nº 204/2017, e outro não. Cita a GGMED, a título exemplificativo, os casos de medicamentos que possuem várias indicações, entre elas doenças negligenciadas. A declinada unidade organizacional também menciona hipóteses em que um mesmo medicamento novo é destinado tanto para a população adulta, quanto para a população pediátrica.

A GGMED propõe que as petições sejam indeferidas nos termos do parágrafo único do artigo 11 da RDC 204/2017 ou as petições sejam “desmembradas”, havendo priorização somente as condições “prioritáveis”.

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 das necessidades de saúde para reduzir os desafios regulatórios regionais. É preciso identificar as questões regulatórias que os mercados emergentes necessitam, bem como, as oportunidades para o fortalecimento do sistema regulatório e do complexo industrial da saúde.

Faz-se ainda relevante destacar o disciplinado na norma geral de processos administrativos no âmbito da Administração Pública Federal. A Lei nº 9.784, de 29 de janeiro de 1999, em seu Art.38 (destaque abaixo), a qual permite à empresa peticionante, a juntada de documentos e petições em fase de instrução, o que se enquadra ao pedido de registro do que não teve até o momento, a sua análise iniciada.

Art. 38. O interessado poderá, na fase instrutória e antes da tomada da decisão, juntar documentos e pareceres, requerer diligências e perícias, bem como aduzir alegações referentes à matéria objeto do processo.

.....

§ 2o Somente poderão ser recusadas, mediante decisão fundamentada, as provas propostas pelos interessados quando sejam ilícitas, impertinentes, desnecessárias ou protelatórias. https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19784.htm

Nesta linha, lembro o estabelecido no Decreto nº 8.077 de 14 de agosto de 2013, que regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências.

“Art. 7º Os produtos de que trata o art. 1º somente poderão ser objeto das atividades a eles relacionadas se registrados junto a Anvisa, observados seus regulamentos específicos.

(...)

§ 2º Além do disposto no [art. 41-A da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999](#), terão prioridade, nos termos de regulamentação específica da Anvisa, as análises dos requerimentos de registro referentes a:

I - produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde - SUS, conforme definido em ato do Ministro de Estado da Saúde;

II - produtos objeto de transferência de tecnologia para órgãos e entidades da administração pública; e

III - produtos com inovações radicais ou incrementais fabricados no País ou que atendam sua regra de origem ou Processo Produtivo Básico, desde que o núcleo tecnológico do produto também seja fabricado no País.”

Cumpra ainda examinar que a Resolução RDC nº 204, de 2017, estabelece o momento do requerimento de priorização, o qual tem a finalidade de orientar e estabelecer a própria ordem de análise na fila da Anvisa. Porém, destaca-se que a Regulamentação não é um fim em si mesma e não pode desconsiderar o que é posto na Lei nº 9784/199 e no Decreto 8.077/2013.

Ressalta-se que, em todas as situações, a Anvisa deve observar em seus atos o atendimento aos princípios administrativos da Constituição Brasileira de 1988, devendo o ato do registro de medicamentos seguir a legislação vigente e ser eficiente. Ainda que por vezes justificada, especialmente pela carência nos números de servidores, a demora, além do prazo legal, para se manifestar ao requerente, vai contra os princípios da eficiência da administração pública. Contudo, sempre deve prevalecer o princípio da supremacia do interesse público, prezando a saúde coletiva em detrimento do interesse da empresa.

A nossa atual Carta Magna, uma das mais avançadas do mundo no que se refere a direitos e garantias fundamentais, em seus artigos também trouxe importantes diretrizes para a ciência, tecnologia e a inovação. Assim, no bojo do tema da inovação, destaco alguns artigos na CF/1988:

Art. 23. É competência comum da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios:

....

V - proporcionar os meios de acesso à cultura, à educação, à ciência, à tecnologia, à pesquisa e à inovação; ([Redação dada pela Emenda Constitucional nº 85, de 2015](#))

Art. 24. Compete à União, aos Estados e ao Distrito Federal legislar concorrentemente sobre:

...

IX - educação, cultura, ensino, desporto, ciência, tecnologia, pesquisa, desenvolvimento e inovação; ([Redação dada pela Emenda Constitucional nº 85, de 2015](#))

...

Art. 200. Ao sistema único de saúde compete, além de outras atribuições, nos termos da lei:

.....

V - incrementar, em sua área de atuação, o desenvolvimento científico e tecnológico e a inovação; ([Redação dada pela Emenda Constitucional nº 85, de 2015](#))

...

Enfatizo, o [CAPÍTULO IV](#) da Constituição FEDERAL que trata da ciência, tecnologia e inovação (Nova redação dada por Emenda Constitucional nº 85 de 26/02/2015).

[Art. 218.](#) O Estado promoverá e incentivará o desenvolvimento científico, a pesquisa, a capacitação científica e tecnológica e a inovação.

§ 1º A pesquisa científica básica e tecnológica receberá tratamento prioritário do Estado, tendo em vista o bem público e o progresso da ciência, tecnologia e inovação. (Nova redação dada por Emenda Constitucional nº 85 de 26/02/2015)

§ 2º A pesquisa tecnológica voltar-se-á preponderantemente para a solução dos problemas brasileiros e para o desenvolvimento do sistema produtivo nacional e regional.

§ 3º O Estado apoiará a formação de recursos humanos nas áreas de ciência, pesquisa, tecnologia e inovação, inclusive por meio do apoio às atividades de extensão tecnológica, e concederá aos que delas se ocupem meios e condições especiais de trabalho. (Nova redação dada por Emenda Constitucional nº 85 de 26/02/2015)

§ 4º A lei apoiará e estimulará as empresas que invistam em pesquisa, criação de tecnologia adequada ao País, formação e aperfeiçoamento de seus recursos humanos e que pratiquem sistemas de remuneração que assegurem ao empregado, desvinculada do salário, participação nos ganhos econômicos resultantes da produtividade de seu trabalho.

[Art. 219.](#) O mercado interno integra o patrimônio nacional e será incentivado de modo a viabilizar o desenvolvimento cultural e sócio-econômico, o bem-estar da população e a autonomia tecnológica do País, nos termos de lei federal. Regulamentação

Parágrafo único. O Estado estimulará a formação e o fortalecimento da inovação nas empresas, bem como nos demais entes, públicos ou privados, a constituição e a

manutenção de parques e polos tecnológicos e de demais ambientes promotores da inovação, a atuação dos inventores independentes e a criação, absorção, difusão e transferência de tecnologia. (Incluído por Emenda Constitucional nº 85 de 26/02/2015). 2

Não obstante, lembro que foi publicada a Lei nº 13.411, de 28 de dezembro de 2016, que prevê que os prazos estabelecidos para a decisão final nos processos de registro e de alteração pós-registro de medicamento levem em conta os benefícios clínicos, econômicos e sociais da utilização do medicamento objeto do requerimento.

Na supramencionada Lei, há prazos máximos para avaliação dos processos, classificados como prioritários ou ordinários, além da previsão para a regulamentação da priorização pela Anvisa. Foi neste cenário que a Anvisa elaborou o marco regulatório que dispôs sobre a priorização de análise e trouxe critérios mais objetivos e eficientes (RDC nº 204/2017). Todavia, em uma avaliação ex post preliminar, é possível identificar que esta mesma medida regulatória apresenta lacunas e necessidade de aprimoramento, especialmente, quanto à clareza de entendimentos.

Outra ponderação quanto à RDC nº 204/2017 é que a regulamentação não se prendeu à classificação regulatória de medicamento novo, biológico, fitoterápico ou específico. A regulamentação traz a inovação como definição geral, independente da categoria regulatória.

Art. 2º Para efeito desta Resolução são adotadas as seguintes definições:

(...)

IX - medicamento inovador: medicamento com desenvolvimento de melhorias em relação a um medicamento já registrado no país, incluindo novos sais, isômeros ou mistura de isômeros, ésteres ou éteres de moléculas anteriormente registradas.

2.1 Priorização de medicamentos inovadores

No Art. 3º, inciso II da RDC Nº 204/2017, a redação fez uma restrição para algumas situações mais clássicas das inovações incrementais, porém as limitações, per si, são injustificadas e desproporcionais quanto à finalidade e eficiência da regulamentação. Nesta literalidade, por exemplo, uma inovação do tipo nova associação dose fixa ou nova via de administração ou nova posologia para a população pediátrica, ainda que mais adequadas, não seriam avaliadas na categoria priorizada. Tais situações reforçam que as citações das inovações no inciso II da atual regulamentação estão incompletas e não devem ser limitantes para os avanços tecnológicos, bem como para as necessidades de saúde, especialmente, as pediátricas.

Art. 3º Serão classificadas como prioritárias as petições de registro de medicamentos enquadrados em um ou mais dos seguintes critérios:

I - medicamento utilizado para doença negligenciada, emergente ou reemergente, emergências em saúde pública ou condições sérias debilitantes, nas situações em que não houver alternativa terapêutica disponível ou quando apresentar uma melhora significativa de segurança, eficácia ou adesão ao tratamento;

II - medicamento novo, nova forma farmacêutica, nova indicação terapêutica ou nova concentração destinados à população pediátrica;

III – vacinas ou soros hiperimunes a serem incorporados no Programa Nacional de Imunização do Ministério da Saúde;

IV – medicamento inovador ou novo, para insumo farmacêutico ativo fabricado no País;

V – as três (3) primeiras petições de medicamento genérico inédito para cada insumo farmacêutico ativo ou associação e forma farmacêutica, de grupos econômicos distintos;

VI – medicamento integrante da lista de produtos estratégicos, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS que seja objeto de Parceria de Desenvolvimento Produtivo (PDP), mediante a submissão inicial completa de todos os documentos e estudos previstos na regulamentação vigente.

(...)

§ 2º Além das 3 (três) primeiras petições prioritárias de medicamento genérico inédito, conforme inciso V deste artigo poderá ser classificada como prioritária uma quarta petição de medicamento genérico inédito de grupo econômico distinto, desde que nenhum dos medicamentos prioritários registrados por este critério, tenham sido comercializados no prazo de 365 (trezentos e sessenta e cinco) dias, contados a partir da publicação do registro.

Não é demais lembrar que a finalidade da RDC nº 204/2017 é ampliar o acesso a medicamentos e favorecer a inovação tecnologia no setor industrial farmacêutico, especialmente quando os produtos são destinados a tratamentos de patologias que impactam nas ações e controle da saúde pública. Neste espírito, a norma trouxe a previsão de priorizar a análise das três (3) primeiras petições de registro de medicamento genérico inédito para cada insumo farmacêutico ativo ou associação e forma farmacêutica, desde que fossem peticionados por grupos econômicos distintos.

Assim, por analogia e racionalidade, a primeira petição de registro de um medicamento novo/inovador sintético, que contém o mesmo princípio ativo/IFA de um medicamento biológico já registrado, é semelhante à situação de priorização prevista para o registro de medicamento genérico inédito.

Após essas primeiras considerações, a fim de ilustrar a necessidade da manifestação da DICOL, passo à contextualização mais detalhada desse caso recebido na Segunda Diretoria.

I- Processo: 25351.934661/2022-03 (priorização de análise das petições de registro do medicamento ILIRV e do medicamento IDREVO, contendo o princípio ativo liraglutida, solução injetável), ambos os medicamentos seriam produzidos em território nacional.

a) 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 terapêuticamente eficaz em pessoas com diabetes tipo 2 (DM2).

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.

O biofármaco liraglutida imita o GLP-1, um 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. A princípio, aqueles que sofrem de diabetes tipo 2 têm um nível mais baixo de GLP-1 do que os não diabéticos.

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, comercializados no país pela Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil, conforme 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

Fonte: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=25217>

Nesta mesma consulta, é possível extrair a informação que ambos os medicamentos são fabricados fora do Brasil, especificamente, na Dinamarca e Estados Unidos.

b) Liraglutida obtida pela via sintética

Os peptídeos terapêuticos representam uma grande área de interesse na indústria farmacêutica. Nos últimos anos, houve considerável aumento do 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.

A liraglutida tem uma sequência linear de 31 aminoácidos que poderia representar o limite para ser sintetizado de forma stepwise (aminoácido após aminoácido).⁷ Contudo, o avanço tecnológico e a inovação para o caso em discussão estão concentrados no método inovador de obtenção do princípio ativo, um avanço significativo na apresentação de uma opção de fabricação do medicamento a partir do fármaco como peptídico sintético, altamente purificado e comprável ao peptídeo de origem do ácido desoxirribonucléico recombinante (rDNA).

Importante destacar o avanço no conhecimento em síntese de peptídeos, que pode favorecer a produção e uso terapêutico desses fármacos, obtidos pela via sintética. Destaco que é preciso muitos esforços científicos para uma caracterização profunda das propriedades de agregação e uma comparação extensa com o peptídeo de origem 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.

c) Medicamentos ILIRV e IDREVO, a serem fabricados no Brasil

Reforço que o medicamento ILIRV é uma solução injetável de liraglutida obtida pela via sintética, com indicação clínica para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2, para a população adulta e pediátrica acima de 10 anos. Atualmente, há o registro do medicamento Victoza, da empresa Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda, com a mesma indicação clínica, o qual é originado parcialmente por via biotecnológica (peptídeo glucagon similar humano – GLP 1 – análogo produzido por tecnologia de DNA recombinante *S.cerevisiae* com 32 aminoácidos) seguida pelo acréscimo da cadeia lipídica realizada via síntese química.

Para suportar o registro de ILIRV, foram apresentados testes de comparabilidade *in vitro*, com objetivo de comprovar que o medicamento proposto possui exatamente a mesma sequência de aminoácidos do medicamento comparador Victoza, conforme informações da empresa, de modo a extrapolar as evidências de segurança e eficácia do Victoza, isentando a condução de novos estudos clínicos.

Abordagem semelhante foi utilizada para o medicamento IDREVO, que também se trata de uma solução injetável de Liraglutida produzido por via sintética. Porém, neste caso, o medicamento comparador utilizado foi o produto Saxenda. No mesmo contexto do produto ILIRV, considerando que o medicamento IDREVO possui exatamente a mesma sequência de aminoácidos do medicamento comparador Saxenda, comprovada por meio de testes de comparabilidade *in vitro* (de acordo com informações da empresa), há a intenção de se extrapolar as evidências de segurança e eficácia do Saxenda, isentando a condução de novos estudos clínicos. Neste caso, a indicação clínica pleiteada é o tratamento de obesidade, para a população adulta e pediátrica acima de 12 anos, igual à atualmente aprovada para o medicamento comparador.

Assim, tanto ILIRV quanto IDREVO, com IFA sintético, conservariam exatamente as mesmas características (insumo farmacêutico ativo, forma farmacêutica, concentração e indicações) que os medicamentos Victoza e Saxenda (IFA biológico) já registrados na Anvisa. A diferença entre os produtos é a via de obtenção do IFA, o que os enquadra em categorias regulatórias distintas, sendo ILIRV e IDREVO enquadrados como medicamentos sintéticos, e Victoza e Saxenda enquadrados como produtos biológicos.

ILIRV e IDREVO foram considerados como medicamentos inovadores, conforme Art. 39 da RDC 200/2017, vigente à época da submissão das petições, considerando as diferentes categorias regulatórias dos produtos e seguindo as orientações das áreas técnicas da GGMed, a empresa solicitou o registro dos medicamentos ILIRV e IDREVO por meio do assunto: 10775 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento com mesmo(s) IFA(s) de Medicamento Novo já registrado.

d) Produção Nacional

Segundo a empresa, os medicamentos serão fabricados no Brasil, e conforme Relatório Produção nacional - Liraglutida (SEI nº 2246693) apresentado, destaco:

“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, dicroísmo 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.

e) Priorização da Análise

Ao submeter as referidas petições, a empresa os enquadrou na categoria prioritária conforme art. 3º, inciso II, da RDC nº 204, de 27 de dezembro de 2017:

"Art. 3º Serão classificadas como prioritárias as petições de registro de medicamentos enquadrados em um ou mais dos seguintes critérios:

(...)

II - medicamento novo, nova forma farmacêutica, nova indicação terapêutica ou nova concentração destinados à população pediátrica;" (grifo nosso).

Importante registrar que tivemos atualização de uma parte da RDC nº 200/2017, 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;

Faço uma ponderação de que uma interpretação mais restritiva de medicamento novo ou tipo de inovação, pode prejudicar os legítimos interesses da sociedade, uma vez que as petições de registro citadas, podem resultar no primeiro registro no país, de um medicamento com o insumo farmacêutico ativo ou molécula, enquadrado como novo, ou seja, o primeiro medicamento sintético no país a base de liraglutida a ser registrado no Brasil.

Acrescento o registro pela Anvisa do medicamento à base de liraglutida de origem sintética permitirá a sua eleição a medicamento de referência e, por conseguinte, o registro de novos medicamentos nas categorias de genéricos e similares. Ademais, a liraglutida sintética, além da inovação tecnológica, poderá ser considerada um medicamento "equivalente terapêutico" à liraglutida biológica, o que favorecerá a ampliação do acesso e a redução dos custos do tratamento, por meio do aumento da disponibilidade de oferta e da concorrência e, sobretudo, favorecendo o paciente.

Pontua-se que o medicamento liraglutida enquadra-se como inovação, nos termos do Art. 7º, § 2º, inciso III do Decreto 8.077/2013, uma vez que será formulado e fabricado no Brasil. De acordo com o citado ato regulamentar, terão a prioridade, nos termos de regulamentação específica da Anvisa, as análises dos requerimentos de registro das inovações radicais ou incrementais fabricadas no país.

Soma-se à importância terapêutica do medicamento, a solicitação da indicação clínica para a população pediátrica, e que esses medicamentos conservariam exatamente as

mesmas 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 representariam uma vantagem, considerando que se trata de medicamentos com eficácia conhecida, mas de acesso ainda reservado a pacientes com mais recursos, dados os preços dos produtos biológicos Saxenda e Victoza e a falta de concorrência no segmento terapêutico à base de liraglutida.

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

Seguramente, a inovação tecnológica da liraglutida obtida pela via sintética é mais relevante do que as tradicionais inovações incrementais, como nova forma farmacêutica, nova indicação terapêutica ou nova concentração, especialmente, quando há a possibilidade de ampliar as opções de medicamentos para o tratamento de crianças e adolescentes.

Há esforços regulatórios para aumentar a pesquisa e as indicações dos medicamentos para crianças, e, 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 Diabetes Mellitus 2 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. Deste modo, 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.

No bojo dessas discussões regulatórias, cito o guia publicado em maio de 2021 pela Food and Drug Administration (FDA), que trata das diretrizes de pedido de registro de medicamento genérico (ANDA) com fármaco de peptídeo sintético, referente a um peptídeo previamente aprovado como medicamento biológico de origem do ácido desoxirribonucléico recombinante – rDNA, peptídeo de origem do rDNA.

Segundo a FDA, o guia fornece recomendações para avaliar se uma submissão de medicamento genérico é apropriada para um peptídeo sintético de qualquer um dos cinco medicamentos à base de peptídicos biológicos previamente aprovados de origem rDNA: glucagon, liraglutida, nesiritida, teriparatida e teduglutida. Com isso, resumidamente, o requerente de um genérico consegue demonstrar equivalência farmacêutica do peptídeo sintético ao peptídeo de origem biológica.

É possível perceber que estamos tratando de um caso *sui generis* que nos impõe uma avaliação e interpretação macro, da finalidade da regulamentação, especialmente do inciso II, Art. 3º da RDC nº 204/2017. De toda sorte, 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 os casos semelhantes.

Destaco que o desenvolvimento de medicamentos inovadores é essencial para a prevenção e tratamento das doenças. Há um consenso crescente, principalmente nos países europeus, onde as políticas existentes necessitam ser repensadas e novas abordagens precisam ser encontradas para combater o delicado equilíbrio entre estimular a verdadeira inovação e as necessidades médicas não atendidas, de forma a garantir a sustentabilidade financeira para os sistemas de saúde e a acessibilidade para os pacientes.

Os medicamentos inovadores são fundamentais para o 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 dizer 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 necessidades médicas complexas, cujo acesso a medicamentos essenciais, eficazes e acessíveis está em risco, devido a custos

insustentáveis.

Para proteger a sustentabilidade dos orçamentos farmacêuticos, outro ponto a ponderar é que os medicamentos inovadores, que visam efetivamente efeitos terapêuticos, 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, por exemplo, com inovação revolucionária ou mesmo disruptiva, as quais sejam capazes de atender às necessidades médicas dos pacientes, é importante respostas eficientes das autoridades reguladoras, evitando, por exemplo, respostas fragmentadas e garantindo o status de prioridade, apropriado para avaliação e tomada de decisão dos processos submetidos à Agência.

Em uma avaliação simplória da finalidade de promover o acesso e reduzir os custos do tratamento, até o terceiro genérico inédito tem-se a avaliação de registro prioritizada. Pelo exposto neste voto, o caso da liraglutida sintética se assemelha ao registro do primeiro genérico inédito, petição que seria tacitamente prioritizada na RDC n° 204/2017.

A essência da RDC N° 204/2017, que estabelece a priorização de análise das petições de registro e pós-registro de medicamentos, é favorecer o acesso a medicamentos com qualidade, eficácia e segurança, especialmente nas condições de desabastecimento, inovações tecnológicas e na promoção de redução de custos com a regularização dos medicamentos genéricos. No caso de medicamentos genéricos, as 3 (três) primeiras petições de registro inédito são prioritizadas, podendo ser classificada como prioritária uma quarta petição de grupo econômico distinto, desde que nenhum dos medicamentos prioritários, registrados por este critério, tenha sido comercializado no prazo de 365 (trezentos e sessenta e cinco) dias, contados a partir da publicação do registro.

No Art 3º, inciso II, a redação fez uma restrição para algumas situações mais clássicas das inovações incrementais, porém as limitações são injustificadas e desproporcionais quanto à finalidade e proporcionalidade da regulamentação. Nesta literalidade, uma inovação do tipo nova associação ou nova via de administração ou nova posologia para a população pediátrica, ainda que mais adequadas, não seria avaliada na categoria prioritizada. Isto reforça que as descrições das inovações no inciso II estão incompletas e não deveriam ser limitantes.

Art. 3º Serão classificadas como prioritárias as petições de registro de medicamentos enquadrados em um ou mais dos seguintes critérios:

II - medicamento novo, nova forma farmacêutica, nova indicação terapêutica ou nova concentração destinados à população pediátrica;

Desta forma, para o legítimo tratamento isonômico, previsível e transparente dos processos de registro de medicamento na Agência, especificamente diante de um aparente impasse na análise prioritizada de registro de um medicamento a ser fabricado em território nacional, com inovação tecnológica, que foi direcionada à Segunda Diretoria, para fins de avaliação e decisão excepcional, esta relatoria promoveu uma consulta a Procuradoria da Anvisa, por meio do Memorando nº 16/2023/SEI/DIRE2/ANVISA.

A douta Procuradoria se manifestou por meio do PARECER n. 00056/2023/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU, concluindo pela literalidade da norma, quanto ao previsto no inciso II, do art. 3º, da RDC nº 204/2017, e pela indicação de revisão do atual marco regulamentar para fins de incluir outras modalidades de inovação.

Apesar da manifestação da Procuradoria, identifiquei a necessidade de discussão pela Diretoria Colegiada quanto ao aprimoramento regulamentar da RDC nº 204/2017. Para tanto trago à apreciação desta Diretoria Colegiada este debate.

Importante registrar que tanto o caso da liraglutida, tanto as PDPs que envolvem os laboratórios oficiais, LAFEPE e Laboratório do Exército tem gerado dúvidas na área técnica quanto ao procedimento a ser seguido relacionado ao que versa os Arts. 3º e 10º da RDC nº 204, de 2017, referentes à priorização de análise.

As PDPs entre entidades privadas nacionais e laboratório oficiais foram formalizadas por meio de Termos de compromisso junto ao Ministério da Saúde, e conforme, a RDC nº 204/2017, temos:

Art. 2º Para efeito desta Resolução são adotadas as seguintes definições:

(...)

XII - Parceria de Desenvolvimento Produtivo (PDP): programa do Ministério da Saúde que envolve a cooperação mediante acordo entre instituições públicas e entre instituições públicas e entidades privadas para desenvolvimento, transferência e absorção de tecnologia, produção, capacitação produtiva e tecnológica do País em produtos

estratégicos para atendimento às demandas do SUS.

(...)

Art. 3º Serão classificadas como prioritárias as petições de registro de medicamentos enquadrados em um ou mais dos seguintes critérios.

(...)

VI – medicamento integrante da lista de produtos estratégicos, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS que seja objeto de Parceria de Desenvolvimento Produtivo (PDP), mediante a submissão inicial completa de todos os documentos e estudos previstos na regulamentação vigente.

2.2 Do momento do pedido de priorização

Assim a Procuradoria foi também consultada, sendo emitido o PARECER n. 00062/2023/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU (SEI 2331363), no qual destaco a conclusão:

"a) é possível avaliar o enquadramento de um medicamento na categoria prioritária a partir de uma solicitação feita pela registrante posteriormente ao protocolo da petição inicial, a título de aditamento, desde que não tenha sido iniciada a análise técnica;

b) caso o pedido de priorização seja realizado por meio de aditamento à petição registro, a contagem do prazo de análise deverá se iniciar na data do protocolo do aditamento e não na data do pedido inicial;

c) quando a registrante deixar de pedir a priorização, havendo relevante interesse público, pode a ANVISA atuar de ofício para, a partir dos critérios estabelecidos de forma clara e taxativa no art. 3º, realizar o enquadramento, na categoria prioritária, de um medicamento que se encontrava aguardando análise na fila ordinária de petições;

d) o prazo de análise do pedido de registro de um medicamento enquadrado na categoria prioritária de ofício deverá ser computado a partir da decisão administrativa pela priorização, e não da data do protocolo inicial; e

e) é imprescindível que a decisão administrativa pela priorização de ofício seja devidamente motivada e publicizada."

2.3 Priorização de petições cujos medicamentos cumprem os além dispositivos da RDC 204/2017

Em seu art. 3º, a RDC nº 204/2017 listou os critérios objetivos que permitem a priorização das análises das petições de registro de medicamentos, nos seguintes termos:

Art. 3º Serão classificadas como prioritárias as petições de registro de medicamentos enquadrados em um ou mais dos seguintes critérios:

I - medicamento utilizado para doença negligenciada, emergente ou reemergente, emergências em saúde pública ou condições sérias debilitantes, nas situações em que não houver alternativa terapêutica disponível ou quando apresentar uma melhora significativa de segurança, eficácia ou adesão ao tratamento;

II - medicamento novo, nova forma farmacêutica, nova indicação terapêutica ou nova concentração destinados à população pediátrica;

III – vacinas ou soros hiperimunes a serem incorporados no Programa Nacional de Imunização do Ministério da Saúde;

IV – medicamento inovador ou novo, para insumo farmacêutico ativo fabricado no País;

V – as três (3) primeiras petições de medicamento genérico inédito para cada insumo farmacêutico ativo ou associação e forma farmacêutica, de grupos econômicos distintos;

VI – medicamento integrante da lista de produtos estratégicos, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS que seja objeto de Parceria de Desenvolvimento Produtivo (PDP), mediante a submissão inicial completa de todos os documentos e estudos previstos na regulamentação vigente.

Alguns medicamentos cumprem as condições do art. 3º da RDC 204/17, mas não exclusivamente. Por exemplo, i) um medicamento novo destinado à população pediátrica e adulta; ii) um medicamento com indicações para doenças negligenciada sem alternativa terapêutica e com indicações para outras doenças; iii) Medicamento inovador com IFA fabricado no País e no exterior, dentre outros.

Para resolver o imbróglio mencionado, cumpre atentar, em primeiro lugar, que não há na RDC nº 204/2017 (e, salvo engano, em qualquer outro ato normativo da ANVISA) previsão de “desmembramento” de pedidos de registros para que parte deles sejam avaliados como alterações pós-registro. Isso significa que as petições teriam que ser ou integralmente priorizadas (incluindo os “aspectos” não prioritáveis) ou integralmente indeferidas (incluindo os “aspectos” passíveis de priorização).

Nos termos do parágrafo único do art. 11 da RDC 204/2017, a petição será indeferida caso o medicamento objeto do pedido de registro não atenda a pelo menos alguma condição estabelecida nos incisos do art. 3º da RDC nº 204/2017.

Portanto, no atual regime regulatório, as petições de registro de medicamento com mais de uma indicação, mais de uma população alvo ou mais de um local de fabricação de IFA devem ser objeto de análise prioritária se o medicamento, considerando-se pelo menos um desses "aspectos", atender por completo os critérios estabelecidos em algum dos incisos do art. 3º da RDC nº 204/2017.

Por outro lado, deixar de priorizar a análise da petição seria equivalente a negar vigência à RDC nº 204/2017 e, em última análise, ao art. 17-A da Lei nº 6.360/1976 e ao art. 7º, §2º, do Decreto nº 8.077, de 14 de agosto de 2013.

Em mesma linha do entendimento desta Segunda Diretoria, a Procuradoria Federal junto à Anvisa se manifestou nos termos do PARECER n. 00075/2023/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU:

"CONCLUSÃO

19. Ante o exposto, conclui-se, no atual regime regulatório, as petições de registro de medicamento com mais de uma indicação ou mais de uma população alvo devem ser objeto de análise prioritária se o medicamento, considerando-se pelo menos um desses "aspectos", atender por completo os critérios estatuidos em algum dos incisos do art. 3º da RDC nº 204/2017.

20. Consequentemente, poderão ser enquadrados como prioritários, ao teor do art. 3º, incisos I e II, da RDC nº 204/2017, respectivamente: a) medicamentos com duas ou mais indicações, sendo uma utilizada para doença negligenciada, nas situações em que não houver alternativa terapêutica disponível ou quando apresentar uma melhora significativa de segurança, eficácia ou adesão ao tratamento; e b) medicamentos em nova forma farmacêutica destinados à população pediátrica e adulta."

Com relação ao caso C, que encaminhou pedido de orientação à Procuradoria quanto à indicação pediátrica, não poderia deixar de reforçar que as tragédias terapêuticas em pacientes pediátricos contribuíram para a formulação da exigência legal de que novos medicamentos devem ser cuidadosamente estudados antes de serem aprovados para crianças. Apesar disso, para muitos pacientes pediátricos que necessitam de tratamento, são prescritos medicamentos que não são aprovados para uso pediátrico ou não contêm instruções completas para uso infantil. Para reduzir o tempo necessário para trazer medicamentos inovadores para o cuidado das crianças no Brasil e alinhada as práticas internacionais, bem como melhorar a eficiência e viabilidade de aprovar medicamentos com a indicação de uso pediátrico, a Agência trouxe a previsão na RDC 204/2005 de priorizar uma inovação quando o medicamento tivesse a indicação pediátrica. Tem –se que a Resolução não restringiu que o produto tivesse apenas a indicação pediátrica.

O uso off-label de medicamentos continua sendo um importante problema de saúde pública, especialmente para lactentes e crianças menores. Sabemos que os estudos de medicamentos em pacientes pediátricos avançaram especialmente nos últimos anos, porém vários desafios permanecem, incluindo o estabelecimento de melhores infraestruturas nos locais dos ensaios clínicos e maior reconhecimento por instituições acadêmicas da importância desses estudos para o avanço da assistência médica pediátrica.

Neste sentido, a priorização de análise de medicamento com a indicação de uso pediátrico contribui com as nobres diretrizes do uso racional de medicamentos e com a segurança do paciente.

2.4. Considerações finais

Numa perspectiva de saúde global, os medicamentos 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 de 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 na fabricação farmacêutica e as possibilidades de ampliar o seu acesso.

Esse dinamismo foi verificado fortemente com a pandemia da COVID-19, que aflorou a discussão quanto às necessidades de promover o crescimento econômico, a autonomia na produção de insumos estratégicos e o controle dos custos em saúde. A pandemia da COVID-19 mostrou a importância da inovação neste país. Em diferentes negócios relacionados à saúde, vimos fabricantes de roupas confeccionando máscaras faciais, produtores de bebidas alcoólicas fazendo desinfetantes para as mãos e empresas de equipamentos eletroeletrônicos fabricando ventiladores pulmonares. Isto reforça a potência do setor na economia, ao mesmo tempo em que revela uma fragilidade da base produtiva

nacional em saúde.

Uma das ações para fortalecer a atenção à saúde é o fomento à produção local de medicamentos, destacando a importância da soberania tecnológica, a fim de minimizar a dependência do país, favorecendo a segurança nacional. A fabricação nacional de medicamentos também pode ser uma estratégia indutora das pesquisas, inovação, desenvolvimento de formulações e novos fármacos, além de reguladores de preços no mercado interno, para melhor atender as demandas do Serviço Único de Saúde.

Reitero a importância do complexo industrial da saúde no contexto atual de transformação tecnológica¹⁰, em que a inovação da liraglutida sintética 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.

Importante não se afastar da finalidade mais nobre da priorização de análise de uma petição de registro ou pós registro de medicamento, qual seja, a de favorecer o acesso a medicamentos e insumos para prevenção, diagnóstico, tratamento e controle de doenças e agravos específicos, especialmente, os contemplados em programas estratégicos de saúde do SUS.

Nesta linha, para atender aos anseios e às 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, bem como o de atender as necessidades de saúde pública e de garantir, ao mesmo tempo, a sustentabilidade para os sistemas de saúde.

Assim, para que seja evitada a adoção de procedimentos dispare e desarrazoados, entendendo ser proporcional, que, até que o processo de aprimoramento regulatório da RDC nº 204/2017 seja executado, a Diretoria Colegiada da Anvisa harmonize o entendimento sobre a referenciada Resolução, permitindo o tratamento de casos semelhantes ao citado na parte do relatório deste voto, evitando decisões excepcionais e primando pela isonomia de tratamento ao ente regulado.

Importante lembrarmos que o Decreto nº 8.077/2013 regulamenta a Lei nº 6360/1976. Especialmente no que tange a prazos e ritos de processos na Anvisa, a mencionada Lei foi alterada por meio da publicação da Lei nº 13.411/2016. Nesta hierarquia normativa, a RDC nº 204/2017 não contemplou todas as condições de priorização previstas no Decreto nº 8.077/2013, o qual define claramente os três critérios para a priorização de análise das petições (produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde; produtos objeto de transferência de tecnologia para órgãos e entidades da administração pública, e produtos com inovações radicais ou incrementais fabricados no País ou que atendam sua regra de origem ou Processo Produtivo Básico, desde que o núcleo tecnológico do produto também seja fabricado no País). A limitação para a inovação incremental não é fechada na forma farmacêutica, concentração ou indicação, ou seja, a restrição é a fabricação no Brasil do núcleo tecnológico do produto. Ouso dizer que restringimos muito a priorização da inovação, quando fechamos alguns tipos e a indicação pediátrica.

Considerando o princípio da supremacia da Constituição, que estabelece que as normas constitucionais são superiores e prevalecem sobre as normas inferiores, tem-se por analogia que a Lei nº 6.360/1976 é mandamento superior que prevalece sobre o Decreto nº 8.077/2013, que, por sua vez, deve também condicionar e orientar a interpretação e aplicação da RDC 204/2017.

É importante também destacar nesta discussão as diretrizes estratégicas do que dispõe sobre [a criação do Grupo Executivo do Complexo Econômico-Industrial da Saúde \(Geceis\)](#), o qual a Anvisa é membro. Entre suas premissas está o estabelecimento de regulação convergente para a produção e a inovação, bem como a promoção de ambiente institucional que garanta segurança jurídica e sustentabilidade dos investimentos em inovação e produção local, destinado a colaborar na redução da vulnerabilidade do SUS. Deste modo, é patente que a restrição da inovação prevista da RDC 204/2017 já se encontra, no mínimo, obsoleta.

Também faço coro aos dizeres que “o investimento em tecnologia tem potencial que vai além da garantia de autonomia para o SUS, um objetivo que, por si só, já tem importância significativa para o país”. Na mesma linha, destaco o discurso da Senhora Ministra da Saúde (Dr^a Nísia Trindade) que disse;

"Vamos atuar para fortalecer a produção local de fármacos e vacinas".

"Nossa meta é atingir 70% de produção nacional dos insumos necessários para nossa saúde. Para isso precisaremos da inovação, além de reforçar o campo da regulação. Isso se fará numa visão voltada não só para o país, mas para nosso papel na região e na cooperação para uma saúde global efetiva"

Nesta avaliação, entendo que o regramento aprovado pela Anvisa, a RDC n° 204/17, não trouxe a perfeita incorporação de todas as condições inovadoras, principalmente relacionada à inovação radical e a incremental, bem como, ainda existem lacunas significativas na abordagem de necessidades médicas não atendidas, questões relacionadas à concorrência e a escassez de medicamentos que continuam a ser uma preocupação importante para os pacientes e para os sistemas de saúde. Além disso, devemos olhar para que o Brasil seja um país atrativo para o investimento e seja um líder regional no desenvolvimento de medicamentos.

Em uma avaliação simplória da finalidade de promover o acesso e reduzir os custos do tratamento, até o terceiro genérico inédito tem-se a avaliação de registro prioritizada. Pelo exposto neste voto, o caso da liraglutida sintética se assemelha ao registro do primeiro genérico inédito, petição que seria tacitamente prioritizada na RDC n° 204/2017.

Soma-se à questão que a inovação resulta da convergência de uma ampla gama de conhecimentos sobre as tecnologias. A RDC n° 204/2017, como outras normativas da Anvisa, não conseguiu prever os avanços tecnológicos que ocorrem no setor farmacêutico. Isto é provável, uma vez que a inovação não deve ficar a reboque da regulação. Todavia, o regulador deve ter a agilidade de fazer a intervenção necessária para não ser a âncora que impede as potencialidades das diversas iniciativas orientadas para promover a inovação no país. Isso significa que temos o dever de discutir e buscar a harmonização de situações, por vezes, não claramente tratadas na Regulamentação da Anvisa, especialmente, para os casos omissos, os quais também indicam a necessidade do aprimoramento do instrumento existente.

Nesta esteira, a Anvisa deve ser mais ágil e adaptável para não travar a inovação, ou seja, devemos desenvolver soluções para favorecer o acesso às inovações em saúde, impulsionando a pesquisa e o desenvolvimento, sem abrir mão das premissas da qualidade, eficácia e segurança.

Na oportunidade, cito as diretrizes da proposta da reforma da legislação farmacêutica da União Europeia (UE), que traz a previsão de impulsionar a inovação para uma indústria farmacêutica competitiva na UE e visa proporcionar um ambiente atrativo e favorável à inovação para a pesquisa, o desenvolvimento e a produção de medicamentos na Europa. A UE pretende criar um ambiente que promova inovação, com regras estáveis e coerentes que acompanhem a inovação e aumentem a competitividade, reduzindo simultaneamente a burocracia e os custos.

A reforma do setor farmacêutico da UE é um marco da União Europeia da Saúde, é considerada um passo crucial no nosso esforço coletivo para preparar o caminho para uma Europa mais saudável, mais resiliente e mais equitativa. Apontam que é uma oportunidade para tornar este setor crucial mais ágil, flexível e adaptado às necessidades do século XXI. É a maior reforma em mais de 20 anos, que buscará assegurar uma autorização mais rápida de medicamentos inovadores através da aplicação de regras e procedimentos mais simples e de um maior envolvimento dos pacientes nos processos de avaliação dos medicamentos, sem comprometer a segurança. Em termos de pesquisa e desenvolvimento de necessidades médicas não satisfeitas, a inovação que beneficia os doentes será recompensada através de um sistema de incentivos competitivo a nível mundial.

Assim, convergente ao relatado até aqui, é patente que precisamos atualizar a RDC 204/2017, trazendo mais clareza e previsibilidade para ações da Agência. Contudo, até que seja executado essa modernização regulatória, entendo que casos semelhantes ao da liraglutida sintética, ou seja, nas situações em que ingrediente ativo ou biofármaco ou fitofármaco já foi autorizado no país, por meio de um registro de um medicamento biológico, fitoterápico ou específico, para o qual uma empresa desenvolveu um medicamento com comprovada inovação tecnológica, com fabricação no país e peticionou o registro do medicamento, como novo ou inovador, e com indicação de uso pediátrica, é possível ampliar o entendimento para a mesma condição de priorização de registro do medicamento genérico inédito. Adicionalmente, é possível a área técnica avaliar se a petição de registro atende à condição de priorização, considerando também o Art. 7º, § 2º, inciso III do Decreto 8.077/2013. Ressalta-se que esse entendimento deve ser harmonizado e aplicado para todos os processos que atendem essas condições.

No mesmo sentido, quando ocorrer situações supervenientes ou de força maior, para os casos em que o protocolo de registro ou pós registro de medicamento foi peticionado

na fila ordinária e que a petição ainda aguarda análise da Anvisa, e que esta petição se enquadra ou passaria se enquadrar em critério de priorização previsto na RDC nº 204/2017, a área técnica pode avaliar as informações apresentadas pela requerente e decidir pela migração da petição ordinária, já protocolada, para a fila da categoria prioritária de análise. Nesta situação, deve ser publicizada e justificada a mudança do expediente na fila.

Por todo contexto, considerando que a análise prioritária, direciona atenção geral e recursos humanos para a avaliação de pedidos de registro ou pós registro de medicamentos que, se aprovados, representam melhorias significativas na segurança ou eficácia do tratamento, no processo produtivo ou no acesso, quando comparados aos pedidos padrão, entendo ser factível e necessária a harmonização de entendimento pela Diretoria Colegiada, permitindo à área técnica a avaliação dos casos postos e dos demais vindouros, favorecendo as ações de previsibilidade, transparência e tratamento isonômico dos processos.

Assim, por todo o exposto, entendo que as questões relacionadas à inovação em saúde nos colocarão a cada dia no centro das discussões e que a regulamentação da Anvisa não poderá ficar a reboque de avaliação literal, restritiva, obsoleta e com procedimentos engessados para a modernização regulatória, sob pena de sermos os entraves de um parque que pretende aplicar tecnologias e os conceitos da Indústria 4.0.

Adicionalmente, aponto que a GGMed e GGBio devem proceder com a melhoria na redação do inciso II, Art. 3º e o Art.10 da RDC nº 204/2017, considerando por exemplo os avanços tecnológicos e a eficiência da administração pública, o Decreto nº 8.077/2013 e os demais pontos pertinentes, devendo o aprimoramento da revisão ser tratada no 25351.940635/2018-20).

Este processo está sob relatoria do Diretor Daniel Meirelles Fernandes Pereira, aberto para avaliação da revogação do parágrafo único do artigo 11, da Resolução RDC nº 204, de 28 de dezembro de 2017, considerando o deliberado na Reunião Ordinária Pública - ROP nº 024/2018, item 3.1.6.4, de 13/11/2018, Voto nº 092/2018 – Dimon/Anvisa.

3. **Voto**

Por fim, diante de todo exposto e considerando:

1. os princípios da eficiência, razoabilidade e da proporcionalidade;
2. 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;
3. 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;
4. a importância da inovação tecnológica que fortalece o complexo econômico e industrial da saúde, favorecendo a autonomia do Brasil na produção e abastecimento de insumos estratégicos para a saúde;
5. que os peptídeos terapêuticos representam uma grande área de interesse na indústria farmacêutica;
6. que novos registros desses medicamentos também ampliam o acesso da população, permitindo, posteriormente, o registro de medicamentos genéricos e similares;
7. 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 semelhança com o previsto no inciso V do Art. 3º da RDC nº 204/2017, que apoia o acesso a medicamentos quando permite a priorização das três primeiras petições de medicamento genérico inédito;
8. que no contexto da saúde pública é importante a manutenção do processo de registro de medicamentos com inovações que sejam produzidas no Brasil ou que atentam aos interesses do Sistema Único da Saúde para os quais tenham a priorização pleiteada pela empresa;

9. a importância e a estratégia nacional para as políticas de PDP e incorporação de novas tecnologias;
10. que as avaliações da Anvisa devem ser executadas com previsibilidade e transparência, o que envolve também o planejamento e a melhoria do processo regulatório;
11. a permanente busca da Agência para atender aos princípios da eficiência, efetividade e eficácia das medidas administrativas executadas por essa autarquia;
12. que a atuação da Anvisa tem um papel essencial para impulsionar a pesquisa, desenvolvimento e a inovação em saúde;
13. as diretrizes para a inovação tecnológica, dirigidas pela CF de 1988; Lei 6360/1976, o Decreto 8077/2013 e o Decreto 11.464/2023; e
14. os demais elementos destacados neste documento.

Assim VOTO, que a revisão da RDC 204/2017, constante do processo SEI 25351.940635/2018-20, sob relatoria do Diretor Daniel Meirelles Fernandes Pereira, seja ampliada para demais aspectos da RDC não abrangidos originalmente no processo de abertura, destacadamente, os artigos 3º e 10º, visando conferir clareza e precisão ao regulamento, bem como, aderência as diretrizes da Lei nº 6.360/76, Decreto nº 8.077/2013, o Decreto nº 11.464 /2023 e a eficiência da administração pública.

Adicionalmente, ainda que entenda que todos os processos citados possuem mérito de priorização, mas para fins de evitar excepcionalidades e permitir o tratamento isonômico para situações análogas, solicito ao relator a apresentação em até 60 (sessenta) dias, dos pontos tratados que trazem mais clareza a normatiza, por exemplo que:

1. pacificado o entendimento quanto à possibilidade de priorização de análise para inovações semelhantes às apresentadas no processo 25351.934661/2022-03, as quais o registro como “novo/inovador” de um medicamento com insumo farmacêutico já registrado no Brasil, em outra categoria regulatória, semelhante ao caso da liraglutida,
2. Que os processos de registro ou pós registro de medicamentos objeto de PDP sejam conhecidos como prioritários, a partir da manifestação da empresa ou do Ministério da Saúde, conforme os casos tratados nos processos 25351.902945/2023-11 e 25351.931438/2022-04, ou seja, mesmo que o aditamento seja apresentado após o protocolo da petição de registro pós-registro;
3. Que a análise do processo priorizado seja executada para todas as partes em que o dossiê é composto, seja para a parte de eficácia e segurança, tecnologia farmacêutica, bula, rotulagem, impurezas e demais subdivisões organizadas pela área técnica;
4. Que seja considerada a via prioritária, para processo de registro de medicamento inovador submetido pela empresa, quando houver a indicação de uso pediátrico e a apresentação dos documentos técnicos pertinentes, independente, do medicamento inovador também pleitear a indicação adulta, uma vez que não tem essa restrição na RDC 204/2017; e
5. petições que atendam plenamente a pelo menos uma das condições estabelecida no artigo 3º da RDC 204/2017 sejam integralmente priorizadas.

São estes os entendimentos que submeto à Diretoria Colegiada.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 05/05/2023, às 12:18, 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 **2366880** e o código CRC **8C8C1FB1**.

Referência: Processo nº 25351.934661/2022-03

SEI nº 2366880