

## VOTO Nº 204/2022/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.919582/2022-64

Expediente nº 4842821/22-1

Pedido de autorização excepcional para aquisição do medicamento Contrave (cloridrato de bupropiona + cloridrato de naltrexona) 90 mg + 8 mg em mercado internacional para fins de realização de ensaios comparativos para registro de medicamento genérico.

Área responsável: Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - GGMed

Relatora: Meiruze Sousa Freitas

### 1. Relatório

A empresa Eurofarma Laboratórios solicitou por meio de carta (protocolo 202202170019PR, documento SEI 1782925) autorização excepcional para aquisição do medicamento Contrave (cloridrato de bupropiona + cloridrato de naltrexona), em mercado internacional, para fins de realização de ensaios comparativos (estudos de equivalência farmacêutica e estudo de bioequivalência) para fins de registro de medicamento genérico.

Tal solicitação foi tratada pela Anvisa, tendo sido indeferida nos termos do voto nº 65/2022/DIRE2/ANVISA (SEI1813463) motivado pelo fato de que (i) não se poderia afirmar que o medicamento comercializado nos Estados Unidos era o mesmo registrado no Brasil com base apenas nas informações apresentadas e (ii) pelo fato de que tal produto Contrave teria tido seu registro deferido há pouco tempo e estava seguindo o fluxo para sua comercialização, após concessão de preço pela SCMED.

Entretanto, após indeferimento da solicitação de excepcionalidade descrita acima, a Eurofarma Laboratórios submeteu novo pedido por meio da carta (protocolo 202207290005PR, documento SEI 1983891) descrevendo que o produto Contrave, até o mês de junho de 2022 não iniciou sua comercialização, como havia sido informado pelo detentor do registro, empresa Merck S.A., diretamente à Eurofarma Laboratórios. Ou seja, a previsão de comercialização compartilhada anteriormente não se concretizou.

Baseado nestes fatos, a Coordenação de Equivalência Terapêutica (CETER), por meio do ofício 4548247/22-1 questionou a empresa Merck S.A. sobre a comercialização de tal produto no Brasil e sobre outros locais fora do Brasil onde o mesmo produto seria comercializado tendo-se recebido a seguinte resposta por meio do expediente 4597338/22-5 (documento SEI 2022739):

"... ainda não foi iniciada a comercialização do medicamento Contrave®, tendo em vista que estamos em fase recursal junto à CMED para definição do preço. Diante disso, a previsão de lançamento do medicamento no mercado brasileiro está estimada para o 2º semestre de 2023." (grifo nosso)

"Ademais, informamos que o medicamento contendo cloridrato de naltrexona 8mg +

cloridrato de bupropiona 90mg em associação em dose fixa é atualmente comercializado nos Estados Unidos e outros países nas mesmas condições registradas no Brasil. Adicionalmente, gostaríamos de destacar que temos apenas um fabricante aprovado para os fármacos naltrexona e bupropiona, enquanto nos demais países há mais de uma fonte aprovada para os fármacos. A nível global, o medicamento pode ser encontrado com o nome comercial Mysimba ou Contrave". (grifo nosso)

Em resumo, a empresa detentora do registro do produto Contrave informou que (i) a previsão atual de lançamento do produto no Brasil é para o 2º semestre de 2023 e que (ii) há mais de um fabricante do ingrediente farmacêutico ativo naltrexona bem como da bupropiona para os demais países, enquanto para o Brasil há apenas um fabricante de fármaco aprovado para cada um dos IFAs.

No pleito atual a empresa Eurofarma infere que não é prática usual uma mesma planta fabril trabalhar com formulações e processos produtivos diferentes para o mesmo produto. Assim, podemos inferir que o medicamento Contrave®, registrado e comercializado pela Nalpropion Pharmaceuticals nos Estados Unidos, o qual é fabricado na Patheon Inc, no Canadá (Anexo 05), conforme destacado abaixo, se trata do mesmo medicamento aprovado por esta Anvisa.

Figura 1 Local de fabricação do Contrave registrado e comercializado pela Nalpropion Pharmaceuticals nos Estados Unidos, conforme site do NIH

ESTABLISHMENT			
Name	Address	ID/FEI	Business Operations
Patheon Inc. (Whitby)		205475333	ANALYSIS(51267-890) . MANUFACTURE(51267-890) , LABEL(51267-890) , PACK(51267-890)

Corroborando com esta afirmação, a empresa envia diversas notícias, nas quais é possível verificar que a MERCK S.A. apenas comercializará o medicamento Contrave® na América Latina, conforme acordo com a empresa Orexigen Therapeutics, desenvolvedora do medicamento Contrave®.

É possível verificar que a empresa desenvolvedora do medicamento, Orexigen Therapeutics, assinou contrato de manufatura com a empresa canadense Patheon Inc, e posteriormente vendeu a empresa para a Nalpropion Pharmaceuticals, atual detentora do medicamento Contrave® nos Estados Unidos.

Assim, diante da necessidade da Eurofarma em iniciar os estudos comparativos de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência, para viabilização do registro de seu medicamento genérico, e ressaltando a importância de novas opções terapêuticas para o combate à obesidade, solicitamos cordialmente à esta Agência a autorização para compra do medicamento Contrave®, (cloridrato de bupropiona + cloridrato de naltrexona) 90 mg + 8 mg registrado e comercializado pela Nalpropion Pharmaceuticals nos Estados Unidos, ou em outro lugar em que o local de fabricação seja a PATHEON INC (localizada Whitby, Ontario, Canadá) para viabilização dos estudos comparativos de Equivalência Terapêutica e Bioequivalência pela Eurofarma Laboratórios S.A, uma vez que o único produto registrado nesta Anvisa ainda não é comercializado no mercado nacional e até o momento, a empresa detentora do registro no Brasil não indica nova previsão de data em que o medicamento será comercializado no Brasil.

## 2. Análise

Importante reconhecer todos os esforços da pesquisa e desenvolvimento das empresas para o registro de novos medicamentos no Brasil. Ressaltamos a importância dos medicamentos genéricos na ampliação do acesso e na redução dos custos do tratamento. Contudo, na atuação regulatória, é condição essencial o atendimento às diretrizes estabelecidas na legislação brasileira, especialmente, a Lei 6.360 de 23 de setembro de 1976 que estabelece condições inafastáveis para a eleição pela Anvisa do medicamento de referência, a ser utilizado como comparador para fins de registro de medicamento genérico ou similar. Destacamos as definições estabelecidas no mencionado diploma legal.

Art. 3º - Para os efeitos desta Lei, além das definições estabelecidas nos [incisos I, II, III, IV, V e VII do Art. 4º da Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973](#), são adotadas as seguintes:

.....

*XXI – Medicamento Genérico – medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI; [\(Inciso incluído pela Lei nº 9.787, de 10.2.1999\)](#)*

*XXII – Medicamento de Referência – produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro; [\(Inciso incluído pela Lei nº 9.787, de 10.2.1999\)](#)*

Fonte: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l6360.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm)

Baseado nos fatos expostos, esta Segunda Diretoria solicitou manifestação da SCMED sobre a previsão de conclusão da análise do recurso administrativo para definição do preço do medicamento Contrave a fim de levantar subsídio à tomada de decisão.

A SCMED informou por meio da NOTA TÉCNICA Nº 340/2022/SEI/SCMED/GADIP/ANVISA, que o prazo para que o Ministério da Saúde apresente a decisão sobre o recurso do medicamento Contrave é a 11ª reunião ordinária, então prevista para novembro de 2022, entretanto, o prazo poderia ser suspenso durante o período em que diligências estivessem pendentes de resposta. Por fim, caso algum Ministério realizasse pedido de vistas, o prazo se estenderia até a segunda reunião ordinária subsequente.

Posteriormente, por meio do DESPACHO Nº 1559/2022/SEI/SCMED/GADIP/ANVISA, a SCMED informou que em 25 de novembro de 2022, na ocasião da 11ª Reunião Ordinária do Comitê Técnico-Executivo/CMED, a Casa Civil da Presidência da República relatou o processo, concluindo pela manutenção do VOTO nº 90/2022-SCTIE/CGOEX/ME, de relatoria da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS).

A Secretaria-Executiva da CMED encaminhou para a empresa detentora do registro sanitário do medicamento a NOTIFICAÇÃO Nº 731/2022/SEI/SCMED/GADIP/ANVISA, informando a decisão.

Isto posto, a questão de preço do produto Contrave foi resolvida, com isso permanece o prazo informado pela empresa de que a previsão atual de lançamento do produto no Brasil é para o 2º semestre de 2023. Contudo, para que o medicamento possa ser eleito a medicamento de referência é condição legal a sua comercialização em território nacional.

Em que pese a política de medicamento genérico ser um instrumento para acesso a medicamentos de qualidade, com menor custo, há uma condição precípua para a aprovação de um medicamento genérico, qual seja: ter um medicamento eleito como referência no Brasil. Até o momento, por todo exposto, o Contrave está com a regularização dentro das diretrizes legais do país, mas ainda não atingiu todas as condicionantes para ser o medicamento de referência para a associação (cloridrato de bupropiona + cloridrato de naltrexona).

Assim, é nosso entendimento que a estratégia da empresa, quanto à realização de ensaios comparativos com produto a ser adquirido nos EUA, antes da sua comercialização no Brasil, para a realização de estudos comparativos adicionais, ultrapassa o fluxo legal do registro de Medicamento Genérico que é precedido da indicação do medicamento de referência. Antes que seja possível debruçar sobre a questão de eventual autorização para aquisição de medicamentos no exterior para viabilizar a realização de testes comparadores que viabilizem o registro de medicamento genérico no País, primeiro é necessário que esteja esgotada a etapa preliminar de indicação de medicamento de referência no País. Uma vez sendo concluída tal etapa, mas perdurando a impossibilidade de aquisição do medicamento de referência em território nacional, a demandante poderá avaliar a conveniência ou necessidade de submeter nova solicitação à Anvisa.

### 3. Voto

Neste contexto, voto pela não Aprovação do pedido de excepcionalidade para aquisição do medicamento Contrave (cloridrato de bupropiona + cloridrato de naltrexona) 90 mg + 8 mg em mercado internacional para fins de realização de ensaios comparativos para registro de medicamento genérico.

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



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 22/12/2022, às 14:01, 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](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 **2109485** e o código CRC **30756891**.