

## VOTO Nº 52/2023/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.901728/2023-04

Expediente nº 0119875/23-3

Analisa a solicitação para aquisição de medicamento com o princípio ativo brivaracetam, nas concentrações 10, 25, 50, 75 e 100 mg, em mercado internacional para fins de realização de ensaios comparativos para registro de medicamento genérico/similar.

Área responsável: CETER/GGMED

Relator: Meiruze Sousa Freitas

### 1. **Relatório**

Trata-se de solicitação em caráter excepcional realizada pela empresa Sun Farmacêutica do Brasil Ltda para aquisição de medicamento em mercado internacional, com o princípio ativo brivaracetam, nas concentrações 10, 25, 50, 75 e 100 mg, comprimido revestido para fins de realização de ensaios comparativos para registro de medicamento genérico/similar.

Em seu pleito a empresa apresentou Justificativa técnica, com a declaração da empresa detentora do registro do medicamento Brivlera em território nacional, apontando que o mesmo não é comercializado no Brasil. Apresentou também o documento (SEI 2219172) contendo apenas informações referentes ao medicamento contendo o princípio ativo brivaracetam na forma farmacêutica comprimido revestido.

Ainda nessa solicitação consta no processo por meio do documento (SEI 2219173), com justificativa sobre a impossibilidade de apresentação da declaração da Agência Regulatória local referentes à formulação quantitativa do medicamento comparador Briviact® disponível e comercializado em âmbito internacional. No mesmo documento, a empresa apresentou dados que descrevem que o medicamento Brivlera registrado no Brasil possui o mesmo local de fabricação do produto registrado e comercializado em território europeu (Braine l'Alleud, Belgium), registrado sob o nome de Briviact.

Por fim na documentação apresentada, não está claramente explícito e informado qual o local exato para aquisição do medicamento comparador internacional proposto. Com base na documentação se deduz que a proposta da empresa seria adquirir o medicamento registrado no continente europeu.

### 2. **Análise**

Inicialmente é importante registrar que o medicamento Brivlera, é o único produto registrado na Anvisa que contém o princípio ativo em questão, brivaracetam. Seu registro foi concedido em 30 de setembro de 2019 e o mesmo foi excluído da lista de medicamento de referência em 18 de fevereiro de 2022, devido à sua ausência de comercialização no mercado

nacional.

Há de se ressaltar que a comercialização do produto é condição necessária para a eleição do medicamento como referência, conforme disposto na Lei nº 9.787, de 1999, assim como na resolução RDC nº 35, de 2012, destacada a seguir:

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; ( **grifo nosso**)

Cumprindo assinalar neste ponto, que essa condição de comercialização para eleição e manutenção do medicamento na lista de medicamento de referência (LMR), foi ratificada também pela Procuradoria no PARECER n. 00197/2021/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU (SEI 1691298), o qual destaco trecho abaixo:

*"a) em resposta ao primeiro questionamento, que, havendo expressa definição legal acerca de determinado instituto, não pode o órgão regulatório alterar a definição já estabelecida no diploma legal no regulamento técnica, retirando algum critério necessário a sua conformação jurídica. Assim, não se pode afastar o **critério da comercialização no país disposto no art. 10 da RDC nº 35/2012, em dissonância com definição previamente estabelecida no art. 3º, XXII, da Lei nº 6.360/76 para o instituto do medicamento de referência.***

*O cumprimento dos requisitos para que um medicamento possa ser considerado como de referência deve ocorrer no momento em que é feita a solicitação para a inclusão de medicamento na Lista de Medicamentos de Referência, nos termos do art. 7º da RDC nº 35/12, ou no momento de eleição do substituto do medicamento de referência pela Anvisa na hipótese de identificação da interrupção da comercialização do medicamento de referência, conforme estabelecido no art. 16 da RDC nº 35/12. Dessa feita, com o intuito de tornar a regra clara e precisa, de modo a evitar eventuais dúvidas e questionamentos, sugere-se o acréscimo de dispositivo nesse sentido na RDC nº 35/12."*

Se tornar oportuno pontuar também, que entende-se como ensaios comparativos, os estudos de equivalência farmacêutica, perfil de dissolução comparativos e bioequivalência. No que diz respeito ao registro do medicamento similar/genérico proposto pela empresa, é importante destacar que ensaios comparativos são necessários para comprovação de eficácia e segurança de forma indireta.

A Coordenação de Equivalência Terapêutica (CETER), área técnica responsável avaliou o pleito em questão e se posicionou por meio da NOTA TÉCNICA Nº 1/2023/SEI/CETER/GGMED/DIRE2/ANVISA. Em sua avaliação informou que a detentora do registro do medicamento Brivlera, UCB Biopharma Ltda, comunicou a CETER da inviabilidade econômica do preço aprovado pela Secretaria Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (SCMED) e a conseqüentemente impossibilidade de lançamento do produto no mercado brasileiro. Diante da impossibilidade de aquisição do produto no Brasil, a CETER concluiu que a única forma de disponibilizar tal princípio ativo novo à população brasileira seria pela aquisição de medicamento comparador em território internacional, para o desenvolvimento de medicamento genérico/similar e assim se posicionando pelo deferimento do pleito.

Da mesma forma, a Gerência de Avaliação da Qualidade do Medicamento (GQMED) se posicionou por meio do documento (SEI 2223876), onde manifestou declarando que para a forma farmacêutica comprimido revestido o medicamento disponível no Brasil possui o mesmo local de fabricação do produto a ser adquirido no território internacional embora tenha concluído também que não é possível assegurar que os medicamentos BRIVLERA (nacional) e BRIVIACT (internacional) são iguais, independentemente da forma farmacêutica avaliada, uma vez que essa comprovação é dependente da avaliação de outros aspectos do registro de um medicamento, como o fabricante do insumo farmacêutico ativo

empregado, as especificações utilizadas para os produtos e o processo produtivo considerado em ambos.

Neste mesmo processo ainda, a Gerência de Avaliação da Eficácia e Segurança (GESEF) se manifestou por meio da NOTA TÉCNICA Nº 12/2023/SEI/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI 2228447) e considerou que o comparador escolhido pela empresa, sendo registrado pela agência europeia, teria critérios de avaliação de qualidade, segurança e eficácia semelhantes aos considerados pela Anvisa, já que essa agência é um dos membros fundadores do ICH. Mas que, por outro lado, não teria sido possível verificar a bula do medicamento e identificar se ela atenderia aos critérios estabelecidos pela resolução RDC nº 47, de 2009. Mas que, considerando a indicação para ação no sistema nervoso central, não haveria considerações diferentes quanto ao registro do medicamento sob prescrição em outros países e sem prescrição no Brasil (MIP), concluindo que o comparador proposto não apresentaria os problemas elencados pela área técnica já citados, por meio do Memorando nº 11/2022/SEI/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA (1775821).

É preciso ainda destacar, não ter sido explicitamente informado o local exato para aquisição do medicamento comparador internacional proposto, assim sem a comprovação do próprio fabricante do medicamento, não é possível afirmar com toda certeza que o produto a ser adquirido em território internacional trata-se exatamente do mesmo produto disponibilizado no Brasil. Porém a empresa declarou que o medicamento Briviact é o mesmo registrado em território europeu e que é fabricado em Braine l'Alleud, Bélgica, mesmo local de fabricação do produto Brivlera registrado junto a Anvisa, assim entende-se que a proposta da empresa seria adquirir o medicamento registrado no continente europeu.

O contexto que se desenha nessa solicitação é diferente de situações, já pacificadas e encaminhadas por esta Segunda Diretoria a deliberação pela Diretoria colegiada, como por exemplo a situação prevista no VOTO Nº 275/2022/SEI/Dire2/anvisa (sei 2165731) processo 25351.919161/2022-33. Assim como, não se enquadra nas condições previstas no edital de chamamento público nº 19, de 6 de fevereiro de 2023 para requerimento de informações de registro e situação regulatória mundial de similares sem medicamento de referência, inclusive similares únicos de mercado, processo SEI 25351.916004/2020-12.

O medicamento Brivlera, em questão, é o único produto registrado na Anvisa que contém o princípio ativo em questão, brivaracetam e o mesmo não pode ser mantido como referência pelo impedimento legal de não ser comercializado no País. Então, a Agência se depara com a solicitação de um pedido de registro para medicamento genérico/similar, onde não se pode cumprir os requisitos legais e normativos com vista a comprovação de eficácia, segurança e qualidade junto à Anvisa.

Diante do exposto, devido à impossibilidade de aquisição do medicamento Brivlera no mercado nacional, esta diretoria também concorda que é necessário se considerar de forma excepcional a sua aquisição em território internacional, considerando principalmente a ótica da promoção do acesso de medicamentos à população.

Dito isso passo ao voto.

### 3. Voto

Diante do exposto, manifesto-me de forma **FAVORÁVEL** a solicitação em caráter excepcional realizada pela empresa Sun Farmacêutica do Brasil Ltda para aquisição de medicamento em mercado internacional, com o princípio ativo brivaracetam, nas concentrações 10, 25, 50, 75 e 100 mg, comprimido revestido, para fins de realização de ensaios comparativos com vistas ao registro de medicamento genérico/similar, nas seguintes

condições:

- aquisição do medicamento comparador no continente europeu e em país cuja Agência reguladora de medicamentos seja vinculada à Agência Europeia de Medicamentos (EMA) por se tratar de membro fundador do ICH, contribuindo para a confiabilidade nos parâmetros de eficácia, segurança e qualidade do medicamento a ser utilizado como comparador do produto a ser registrado no Brasil.

- no caso de aprovação de medicamento de referência diferente do medicamento comparador utilizado pela empresa para os estudos comparativos com fins registro de medicamento genérico/similar, a empresa deverá apresentar os estudos de bioequivalência e equivalência farmacêutica com esse medicamento de referência aprovado, em até 365 dias contados da inclusão na Lista de Medicamentos de Referência.

Sendo este o Voto que submeto à apreciação e deliberação da Diretoria Colegiada da Anvisa, por meio de Circuito Deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 08/02/2023, às 12:17, 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 **2242414** e o código CRC **20DC40A1**.