

VOTO Nº 62/2024/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.930969/2023-52
Expediente nº 0342517/24-4

Analisa a solicitação de autorização excepcional para aquisição de medicamento em mercado internacional com o propósito de conduzir ensaios comparativos com finalidade de desenvolvimento de medicamento genérico ou similar.

Área responsável: GGMED/DIRE 2
Relatora: Meiruze Sousa Freitas

1. **Relatório**

Trata-se de solicitação da empresa EMS S/A, de autorização excepcional, para a aquisição do medicamento BRIVIACT® (brivaracetam) em mercado internacional com o objetivo de realizar ensaios comparativos (estudos de equivalência farmacêutica e de bioequivalência) com finalidade de desenvolvimento de medicamento genérico ou similar.

A empresa informou que realizou pesquisa de comercialização deste medicamento em mercados internacionais, nas bases de dados da agência European Medicines Agency (EMA) e identificou que o medicamento BRIVLERA®, registrado no Brasil e produzido na localidade Chemin du Foriest, 1420 Braine l'Alleud- Bélgica, compartilha o mesmo local de fabricação com o produto registrado e comercializado no território europeu sob o nome de BRIVIACT®.

Assim, em seu pleito a empresa solicita a autorização excepcional para a utilização do medicamento de referência internacional BRIVIACT® nas concentrações de 10, 25, 50, 75 e 100 mg e na forma farmacêutica de comprimidos revestidos.

2. **Análise**

Inicialmente esclarecemos que o medicamento BRIVLERA® (brivaracetam), é atualmente, o único produto registrado na Anvisa que contém o princípio ativo em questão. O registro foi concedido na categoria regulatória de medicamento novo, publicado, por meio, da Resolução-RE nº 2.700, 26 de setembro de 2019. [\[1\]](#)

O brivaracetam é um medicamento indicado como terapia adjuvante no tratamento de crises focais com ou sem generalização secundária em pacientes com 16 anos ou mais, e diagnóstico de epilepsia.

Importante ponderar que a epilepsia é um distúrbio neurológico grave que afeta cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo. [\[2\]](#)

Segundo a publicação da Revista Interdisciplinar Encontro da Ciências- RIEC, temos que:

No Brasil, a taxa de prevalência de epilepsia num estudo com uma população semiurbana foi de 7,8 / 1000 habitantes, com a taxa de epilepsia ativa geral de 5,6 / 1000, que foi bifurcada em 6,0 / 1000 para homens e 5,2 / 1000 para mulheres (SIQUEIRA et al., 2016).

Ainda que seja uma morbidade presente na lista brasileira de internações por causa sensível à atenção primária (BRASIL, 2008), a epilepsia causa impacto no sistema de saúde pública no Brasil. Entre 2010 e 2014, os internamentos por esta condição passaram de 47.819 para 46.493, face as tendências

disparês de reduçãõ e incremento entre as macrorregiões brasileiras.

Os custos para o sistema foram sempre superiores aos vinte milhões anuais, chegando a R\$ 23.143.583,81 ao fim desta sãrie temporal. A prevalãcia hospitalar se concentrou nos pacientes entre um e quatro anos de idade, com novo pico na quinta dãcada de vida, entre 40 e 49 anos (LIMA; BRITO; FARIAS, 2018) [3]

Em 14 de fevereiro de 2023, Secretaria de Atãnçãõ Especializada do Ministãrio da Saãde alertou que "pelo menos 25% dos pacientes com epilepsia no Brasil são portadores em estãgio grave. A condiçãõ determina a necessidade do uso de medicamentos por toda a vida, pois os acessos são frequentes e incontrolãveis, tanto que muitos pacientes são candidatos à intervençãõ cirãrgica."

[4]

A literatura tambãem traz que quase 30% dos pacientes com esta doençã sofrem de farmacorresistãcia, que estã associada ao isolamento social, comportamento dependente, baixas taxas de casamento, desemprego, problemas psicolãgicos e reduçãõ da qualidade de vida.

ã de conhecimento que os medicamentos anticonvulsivantes disponãveis tãem eficãcia limitada. O uso prolongado de medicamentos antiepilãpticos ẽ limitado devido aos seus efeitos adversos, sintomas de abstinãcia, interaçãões deletãrias com outros medicamentos e encargos econãmicos, especialmente nos paãses como Brasil. Hã lacunas no acesso ao tratamento, atribuídos inclusive a indisponibilidade de medicamentos. [5]

Segundo a literatura cientãfica a mortalidade em pacientes epilãpticos ẽ duas a trães vezes maior que a da populaçãõ em geral. [6]

Tambãem pontuamos que o manejo terapãutico da epilepsia, especialmente nos paãses em desenvolvimento, ẽ um desafio. Portanto, ẽ importante ampliar as oportunidades terapãuticas para que apoiar os mãdicos e os pacientes.

Apõs as consideraçãões iniciais, chamo atãnçãõ para a citaçãõ presente no Despacho nã 240/2024/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA, conforme se segue:

"De fato, considerando que o registro do produto foi concedido em setembro de 2019, no momento jã se passaram pelo menos 53 meses desde a concessãõ do registro sem comercializaçãõ. Considerando que a validade total do registro do medicamento seria de 10 anos (120 meses), no momento não seria mais possãvel para a empresa comercializar o produto por um perãodo de 2/3 do prazo do registro, ainda que a comercializaçãõ se iniciasse hoje.

Assim, a empresa não cumpre com o perãodo de comercializaçãõ previsto na Lei 6.360/1976(...)

"Ainda, para este caso especãfico, informamos que a empresa afirmou no expediente 1332711/23-5, em resposta a questionamento da CETER sobre comercializaçãõ, que pretendia solicitar o cancelamento do registro que "devido aos motivos expostos, a comercializaçãõ do produto no Brasil tornou-se inviãvel, e nos prãximos meses, procederemos com o cancelamento do registro do produto junto à Anvisa".

ã importante destacar que a empresa detentora do registro do medicamento BRIVLERA® (brivaracetam) em resposta ao ofãcio (SEI 2895952) encaminhado pela ANVISA, informou que irã solicitar o cancelamento do registro.

Segundo a Coordenaçãõ de Equivalãcia Terapãutica (CETER/GGMED), em virtude da não comercializaçãõ BRIVLERA® (brivaracetam) no mercado nacional, conforme preconizado na Lei nã 6.360, de 1976 e a Resoluçãõ RDC nã 35, de 2012, o medicamento foi excluãdo da lista de Medicamentos de Referãcia em 18/02/2022. Registra-se que este medicamento nem deveria ter sido incluãdo na referida lista, uma vez que não cumpre o pressuposto legal da comercializaçãõ no paãis.

A Lei nã 6.360, de 1976 dispõe em seu inciso XXII,

Art. 3º a definição de medicamento de referência em destaque:

(...) 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](#)) (...)

Da mesma forma a Resolução RDC nº 35, de 2012 que define os critérios para indicação, inclusão e exclusão de medicamentos na Lista de Medicamentos de Referência (LMR), prevê em seu Art. 2º, abaixo destacado, que os critérios se aplicam a medicamentos registrados e comercializados:

(...) Art. 2º Os critérios definidos nesta Resolução se **aplicam aos medicamentos registrados na Anvisa e comercializados no país** com eficácia, segurança e qualidade comprovadas cientificamente, que poderão ser indicados para integrar a Lista de Medicamentos de Referência.(...)

Pontua-se que Resolução RDC nº 35, de 2012, estão dispostos artigos com critérios para a aquisição de medicamentos de referência, inclusive em circunstâncias de não disponibilidade no País com possibilidade de aquisição fora do território nacional, na condição aquisição do medicamento àquele produzido no mesmo local de fabricação do medicamento de referência registrado pela Anvisa no país. Destaca-se:

Art. 9º

§ 4º Nos casos em que a inviabilidade da venda do medicamento de referência seja causada por ausência de estoque, **excepcionalmente, a Anvisa poderá autorizar a aquisição fora do território nacional**, quando couber, condicionando a aquisição do medicamento àquele produzido no mesmo local de fabricação do medicamento de referência registrado pela Anvisa no país. (**grifo nosso**)

Art. 13. Serão excluídos da Lista de Medicamentos de Referência os produtos farmacêuticos:

I - que tenham seu registro cancelado;

II - **cujo registro tenha sido objeto de caducidade ou não seja renovado nos termos da legislação vigente;**

III - que apresentem falhas relativas à segurança, à eficácia ou à qualidade do produto que determinem sua descontinuação no mercado; ou

IV - **que comprovadamente tenham deixado de ser comercializados definitivamente no mercado nacional. (grifo nosso)**

Art. 15. Nas hipóteses de exclusão do medicamento da Lista de Medicamentos de Referência descritas nos incisos II e IV do art. 13 desta Resolução, **os estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência/biodisponibilidade relativa em andamento ou já submetidos à Anvisa seguirão seu curso normal de análise**, não constituindo a exclusão a posteriori do medicamento de referência um empecilho ao registro ou renovação do medicamento genérico ou similar. (grifo nosso)

A solicitação da empresa está centrada na aquisição do medicamento registrado no Brasil no exterior para fins de pesquisa e desenvolvimento com o objetivo da realização de estudo comparativos, provas de equivalência farmacêutica, perfil de dissolução e bioequivalência/ biodisponibilidade relativa. Importante registrar que a aquisição do medicamento no mercado internacional não concede o direito líquido e certo para a empresa registrar o medicamento na categoria de genérico ou similar, uma vez que esta condição deverá ser avaliada sob a égide da existência ou não do medicamento na lista de referência quando da submissão da petição de registro.

Certamente, essa estratégia é um risco que o desenvolvedor corre e que a empresa precisará avaliar.

Nos termos da resolução RDC nº 35, de 2012, na situação em que a inviabilidade da venda do medicamento de

referência seja causada por ausência de estoque, a Anvisa, excepcionalmente, poderá autorizar a aquisição fora do território nacional, quando couber, condicionando a aquisição do medicamento àquele produzido no mesmo local de fabricação do medicamento de referência registrado pela Anvisa no país.

Importante também pontuar a edição da RDC n° 753/2022 que na prática prever a adoção das vias de desenvolvimento, que se traduz em formas de ampliar as fontes de evidências para subsidiar a comprovação de segurança e eficácia para o registro de um medicamento, permitindo a apresentação de dados obtidos desde de estudos conduzidos especificamente para o desenvolvimento do medicamento em avaliação, até a utilização de dados já disponíveis na literatura científica, estudos de comparabilidade, além de uma série de outros tipos de estudos passíveis de serem apresentados, incluindo estudos in silico, in vitro e dados de vida real.

Neste sentido, diante da situação específica e da criticidade de não existir neste momento, o medicamento de referência disponível no mercado nacional, permitindo a sua inclusão na Lista de Medicamentos de Referência (LMR), não é impeditivo para que a empresa por conta e risco faça a importação do medicamento BRIVLERA®, registrado no Brasil e produzido no mesmo local de fabricação aprovado no registro no Brasil.

De toda sorte, o caso em discussão acendeu a necessidade de outra atuação da Anvisa, especialmente, para se evitar a estagnação do acesso e a manipulação regulatória no Brasil, bloqueando a entrada de medicamentos inovadores, genéricos e similares. Paralelamente, esta diretoria está provocando a discussão e avaliação jurídica da condição do medicamento registrado e não comercializado dentro dos prazos previstos na Lei 6.6360 de 1976, conforme se segue:

Art. 12

§ 8º Não será revalidado o registro:

.....

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

Nesta avaliação, é oportuno lembrarmos que a concessão de um registro não é o fim em si mesmo. A diretriz da Política Nacional de Medicamentos é o acesso a medicamentos com qualidade, eficácia e segurança. Portanto, a atuação desta Agência deve ser orientada de modo que não se restrinja o registro de medicamentos e favoreça a promoção do acesso da população aos medicamentos autorizados. O atendimento as necessidades terapêuticas requerem a constante adequação do sistema normativo infralegal, de modo a contribuir com as ações de promoção, proteção e recuperação da saúde. Sob esse enfoque, é, indubitavelmente, fundamental essa reavaliação da Anvisa, para as situações puramente mercadológicas que ferem de morte o direito universal à saúde.

Neste sentido, entendo que, sob a ótica do acesso, com a preponderância do interesse público na oferta de novas opções de produtos ao mercado e conseqüentemente à população, é dever da administração pública, ou seja, da Agência tomar decisões quando identificado o comprometimento no acesso a novos medicamentos e terapias que no caso em pauta a medicamentos inovadores ou a novos genéricos e similares.

Frente ao exposto, restou claro a impossibilidade de aquisição do produto no Brasil e dessa forma a aquisição do medicamento referência em mercado internacional é a alternativa existente viabilizar a execução dos estudos comparativos para fins do desenvolvimento do produto em tela.

Ao ensejo da conclusão, ainda é importante frisar que a empresa informou que realizará a aquisição do produto BRIVIACT® em mercado internacional, compartilha o mesmo local de fabricação (localidade Chemin du Foriest, 1420 Braine

l'Alleud- Bélgica) que o produto registrado no Brasil, sendo mais uma condição favorável de aquisição, em um país da Europa, membro fundador do ICH. Contudo, esta condição deve ser confirmada e validada pela área técnica responsável na GGMED.

3. Voto

Diante de todo o exposto, nos termos da resolução RDC nº 35, de 2012, conforme a previsão que, excepcionalmente, a Anvisa poderá autorizar a aquisição fora do território nacional, Voto pela Aprovação do pleito da empresa EMS S/A, de solicitação de aquisição do medicamento Brivlera (brivaracetam), 10, 25, 50, 75 e 100 mg, comprimido revestido em mercado internacional para fins de realização de ensaios comparativos com a finalidade de desenvolvimento de medicamento, considerando a impossibilidade de aquisição do produto no Brasil, devendo a GGMED fazer as verificações quanto as condições do fabricante proposto para a aquisição do medicamento.

Registra-se que a aquisição do medicamento no mercado internacional não concede o direito líquido e certo para a empresa registrar o medicamento na categoria de genérico ou similar, uma vez que esta condição deverá ser avaliada sob a égide da existência ou não do medicamento na lista de referência quando da submissão da petição de registro.

Adicionalmente, a questão da ausência de comercialização do medicamento Brivlera (brivaracetam) será tratado em consulta jurídica a Procuradora Federal junto a ANVISA.

Este é o meu voto que submeto a deliberação pela Diretoria Colegiada.

E desta forma, solicito a inclusão em Circuito Deliberativo.

[1] <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351738789201519/?nomeProduto=BRIVLERA>

[2] <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/marco/epilepsia-conheca-a-doenca-e-os-tratamentos-disponiveis-no-sus#:~:text=De%20acordo%20com%20a%20Organiza%C3%A7%C3%A3o,milh%C3%B5es%20de%20pessoas%20no%20mundo.>

[3] <https://riec.univs.edu.br/riec/article/view>

[4] <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2023/fevereiro/no-brasil-25-dos-pacientes-com-epilepsia-tem-estagio-grave>

[5] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18557778/>

[6] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4036655/> .



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 08/04/2024, às 09:37, 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 **2866588** e o código CRC **25ABD4EE**.