

VOTO Nº VOTO 9/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.940698/2020-09

Analisa Pedido de excepcionalidade para alteração pós-registro de inclusão de nova indicação terapêutica para o medicamento Trisenox (trióxido de arsênio).

Área responsável: Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED)

Relatora: Meiruze de Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se de pedido de excepcionalidade protocolado por meio de Carta (1273809) pela empresa TEVA FARMACÊUTICA LTDA para submissão de alteração pós-registro de inclusão de nova indicação terapêutica do medicamento Trisenox (trióxido de arsênio) como primeira linha de tratamento da Leucemia Promielocítica Aguda (LPA).

O Trisenox é um medicamento antineoplásico citotóxico, administrado por infusão intravenosa, indicado como terapia de segunda linha na indução da remissão e consolidação em pacientes adultos com Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) recaída/refratária, caracterizada pela presença da translocação t(15;17) e/ou pela presença do gene da leucemia promielocítica/receptor alfa do ácido retinoico (PML/RAR-alfa).

A empresa apresentou argumentação de que o uso de Trisenox como tratamento de primeira linha de Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) já é preconizado em *guidelines* de tratamento internacionais como NCCN (National Comprehensive Cancer Network — USA) e também guias nacionais como o MOC (Manual de Oncologia Clínica).

A empresa apresentou dois estudos publicados na literatura randomizados e controlados de fase III a fim de confirmar a superioridade do regime sem quimioterapia com ATRA (ácido all-Trans-Retinóico) + ATO (trióxido de arsênio) para pacientes recém-diagnosticados com LPA (Leucemia Promielocítica Aguda) de risco baixo e intermediário: o estudo APL0406 foi um estudo patrocinado pelo investigador conduzido na Europa, e o estudo AML-17 foi conduzido no Reino Unido (UK). Ambos os estudos compararam a eficácia e segurança da combinação de ATRA (ácido all-Trans-Retinóico) e ATO (trióxido de arsênio) com a combinação estabelecida de ATRA (ácido all-Trans-Retinóico) + quimioterapia (idarrubicina). Os resultados publicados desses estudos demonstraram que o tratamento com ATRA (ácido all-Trans-Retinóico) + ATO (trióxido de arsênio) em pacientes recém-diagnosticados com LPA (Leucemia Promielocítica Aguda) de risco baixo e intermediário aumenta a sobrevida livre de eventos (SLE) e diminui recaídas quando comparado ao tratamento com ATRA (ácido all-Trans-Retinóico) + quimioterapia. Essas alegações são baseadas nas seguintes referências: Lo-Coco et al., 2013; Burnett et al., 2015; Lo-Coco et al., 2016; Platzbecker et al., 2017; Cicconi et al., 2019.

Cabe informar que a empresa não possui os dados brutos desses estudos.

Foi informado que nenhum estudo clínico pivotal foi realizado pela empresa Teva Farmacêutica Ltda para subsidiar o uso de ATO (trióxido de arsênio) como tratamento de primeira linha para LPA (Leucemia Promielocítica Aguda) e a empresa não pode obter o conjunto de dados brutos do estudo APL0406, uma vez que os estudos foram conduzidos por um grupo de médicos financiados sob a lei de associações sem fins lucrativos da Itália, impedindo que os dados sejam usados para fins comerciais.

Assim sendo, a empresa solicitou essa excepcionalidade para que esses dados de literatura, sejam considerados na avaliação da inclusão da nova indicação terapêutica, sem a apresentação dos relatórios de ensaios clínicos completos.

2. Análise

A Resolução RDC nº73/2016 que dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências define a documentação necessária para o pedido de inclusão de nova indicação terapêutica no Anexo I, Item 11.d, respectivamente:

2. Texto de bula atualizado.

3. Relatório de segurança e eficácia de acordo com guia específico, contendo os resultados de estudos clínicos de fase II e III. Nos casos de ampliação de uso (item “b”) para a população pediátrica, a comprovação de eficácia e segurança, excepcionalmente, pode ser feita por meio de estudo fase II (com desfecho(s) clínico(s), que suporte(m) a racionalidade da posologia definida, para a população pediátrica pleiteada, desde que o curso da doença e os efeitos do IFA sejam suficientemente similares entre esta população e a(s) já aprovada(s)). Para a comprovação da similaridade entre as populações, devem ser apresentadas: a) evidências de que a fisiopatologia, a história natural da doença, o metabolismo do IFA e a relação dose-resposta sejam semelhantes; e b) evidências de experiência com o mesmo IFA ou outros da mesma classe terapêutica, utilizados para a mesma doença ou doenças relacionadas na população pleiteada. Excepcionalmente, para medicamento novo destinado à prevenção ou tratamento de doenças de grave ameaça à vida ou altamente debilitantes, é facultada a apresentação de relatório de ensaios clínicos contendo estudos de fase II, concluídos e estudos de fase III iniciados. Para a admissão da excepcionalidade descrita é obrigatória a demonstração da necessidade médica não atendida. Em casos específicos em que os estudos de fase III não sejam aplicáveis e os estudos de fase II sejam suficientes para comprovação da eficácia e segurança do medicamento, a empresa pode submeter o pedido de registro após a conclusão dos estudos de fase II.

A Resolução RDC nº 73/2016 não fornece previsibilidade quanto a apresentação e aceitação de dados publicados na literatura científica como prova para a comprovação da eficácia e segurança de alterações pós-registro.

A apresentação de dados publicados na literatura restringe o acesso às informações detalhadas sobre o planejamento, metodologia e condução dos estudos clínicos realizados, detalhes sobre a população incluída, assim como à descrição e discussão dos

resultados obtidos.

É importante reconhecer que em casos muito específicos a apresentação de estudos clínicos especificamente desenhados e conduzidos pelo interessado com o produto que se pretende registrar pode ser inviável a depender das características intrínsecas do medicamento, da doença e da população a serem estudados. Para esse pleito a empresa não forneceu justificativa sobre a eventual inviabilidade técnica para condução de estudos clínicos conforme requerido pela legislação vigente.

Para a indicação terapêutica pleiteada existem alternativas terapêuticas disponíveis para o tratamento de indução e consolidação da LPA (Leucemia Promielocítica Aguda) que consistem de combinações de ciclos de ATRA (ácido all-Trans-Retinóico) + antracíclicos com a adição de citarabina em alguns casos.

A GGMED manifestou-se por meio da NOTA TÉCNICA Nº 64/2021/SEI/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA (1285171) e DESPACHO Nº 10/2021/SEI/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA (1317594). Ponderou que a excepcionalidade dessa indicação de uso da combinação ATRA (ácido all-Trans-Retinóico) + ATO (trióxido de arsênio) em primeira linha para pacientes recém-diagnosticados de baixo risco está aprovada nas agências americanas (FDA) e Europeia (EMA).

Adicionalmente, os guias internacionais como o NCCN e as recomendações da European LeukemiaNet¹ também incluem a combinação de ATRA+ATO como um tratamento recomendado para pacientes recém-diagnosticados com APL que apresentem baixo risco. No entanto, é importante ressaltar que as recomendações da European LeukemiaNet dispõem que o tratamento com a combinação de ATRA+quimioterapia ainda é uma opção aceitável nos países em que a quimioterapia seja mais acessível que o ATO (trióxido de arsênio).

No que tange ao perfil de segurança, os dados disponíveis do estudo APL0406 demonstram que ambos os regimes apresentam reações adversas importantes: enquanto a combinação de ATRA + quimioterapia resultaria em prolongamento mais frequente de citopenias, mucosite e infecções, a combinação ATRA + ATO resulta em prolongamento mais frequente do intervalo QTc e anormalidades da função hepática.²

Considerando que o medicamento Trisenox já possui registro sanitário na Anvisa, aprovado como medicamento antineoplásico citotóxico, indicado como terapia de segunda linha na indução da remissão e consolidação em pacientes adultos com Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) recaída/refratária, caracterizada pela presença da translocação t(15;17) e/ou pela presença do gene da leucemia promielocítica/receptor alfa do ácido retinoico (PML/RAR-alfa), pode-se afirmar que a segurança de uso já está bem estabelecida.

Considerando que o presente pedido de excepcionalidade trata de uma ampliação de indicação terapêutica já aprovada pelas Agências reguladoras americana (FDA) e Europeia (EMA) e já previsto em guias internacionalmente reconhecidos.

Considerando o princípio de que os ensaios clínicos são necessários para se descobrir novas respostas terapêuticas às doenças e, no sentido de se evitar a duplicação de trabalhos, expondo pacientes à ensaios clínicos em que a resposta terapêutica já foi devidamente estabelecida, o presente pedido de excepcionalidade é plenamente justificável.

Sendo esta a análise do pleito em questão.

Referências Bibliográficas:

1. Sanz MA et al. Management of acute promyelocytic leukemia:

updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. Blood. 2019 Apr 11;133(15):1630-1643.

2. Lo-Coco F et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med. 2013 Jul 11;369(2):111-21

3. **Voto**

Diante de todo o exposto, **Voto pela Aprovação** da aceitação dos dados publicados na literatura científica como prova para a comprovação da eficácia e segurança na avaliação técnica da petição de inclusão de nova indicação terapêutica pleiteada para o medicamento Trisenox, como primeira linha de tratamento da Leucemia Promielocítica Aguda (LPA).

Destaco que a área técnica deverá avaliar os dados publicados em literatura científica e, se necessário, poderá solicitar complementação de dados, bem como estudos complementares a fim de se provar a eficácia e segurança do medicamento para a indicação terapêutica pleiteada.

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



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 27/04/2021, às 18:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1301974** e o código CRC **EEE93604**.