

VOTO Nº Nº 124/2021/SEI/DIRE2/ANVISA/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.914767/2021-00

Expediente nº 2543490/21-3

Analisa pedido de excepcionalidade para submissão de ampliação de uso com alteração de texto de bula no item posologia - pacientes pediátricos para o medicamento Primovist (Gadoxetato dissódico).

Área responsável: GGMED

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. **Relatório**

Trata-se de pedido de excepcionalidade apresentado pela empresa Bayer S.A., por meio de carta direcionada ao Gabinete do Diretor Presidente, na data de 19/05/2021, para alteração do texto proposto na bula no item Posologia para o medicamento Primovist (gadoxetato dissódico), solução injetável, com ampliação de uso para população pediátrica.

Primovist (gadoxetato dissódico) é um meio de contraste a base de gadolínio para imagem por ressonância magnética ponderada em T1 do fígado aprovado para uso adulto.

Em 16/09/2020, a empresa submeteu uma petição de ampliação de uso para o medicamento Primovist, sob expediente 3167231/20-1, no qual foram solicitadas as alterações referentes a ampliação de uso para o público pediátrico, com base nos resultados obtidos em um estudo Fase IV observacional (Estudo PH- 37196). Na data de 29/09/2020, a empresa recebeu a solicitação da GESEF, para adequação aos requerimentos RDC 73/2016, conforme mencionado abaixo:

"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

c/asse terapêutica, utilizados para a mesma doença ou doenças relacionadas na população pleiteada. "

A empresa alegou a impossibilidade de realização de estudos de Fase II e III em pacientes pediátricos, considerando a raridade de tumores em fígado nessa população, e em 27/10/2020 foi realizada reunião com a GESEF (Audiência nº 40769) para apresentação da proposta de ampliação de uso. Na reunião, a empresa foi orientada a solicitar a desistência da petição protocolada em 26/11/2020 sob expediente 4173922/20-1, como ampliação de uso e realizar um pedido de excepcionalidade para o referido pleito.

De acordo com a empresa, a ampliação de uso foi aprovada pelo FDA baseado nos dados do estudo observacional em população de 2 meses e 18 anos e dados não clínicos do *"Estudo de toxicidade com doses repetidas em ratos neonatais após administração intravenosa em 10, 17 e 24 dias pós-natal (DPN) com um período de recuperação seguinte de até 8 semanas.*

2. Análise

Nesta solicitação do pedido de excepcionalidade, a empresa relata a prevalência da doença, conforme dado na população americana como sendo de 4 a cada 1.000.000 deste tipo de câncer na população pediátrica. Esse valor estaria dentro do que é considerado raro de acordo com a Resolução RDC nº 205/2017. A raridade da doença, de fato, dificulta o recrutamento para ensaios clínicos convencionais.

Os ensaios clínicos randomizados, comparativos, convencionais são considerados padrão ouro para a avaliação de segurança e eficácia de um medicamento. Estudos observacionais são limitados, uma vez que demonstram uma correlação e não uma relação direta de causalidade para a doença em estudo. Porém, a limitação no número de pacientes no caso de doenças raras, muitas vezes exigem, modelos alternativos para buscar dados de segurança e eficácia.

A empresa também realizou estudos não clínicos em camundongo neonatais visando avaliar a extrapolação da segurança do medicamento para a população pediátrica.

Após a concessão da ampliação de uso para a população pediátrica, a agência americana avaliou uma revisão elaborada pela Divisão de Farmacovigilância, de todos os eventos adversos do Sistema de Notificação de Eventos Adversos do FDA (FAERS) e da literatura médica em pacientes de 0 a menos de 2 anos de idade de todos os contrastes paramagnéticos, a base de gadolínio (GBCAs).

De acordo com a empresa, essa revisão não identificou quaisquer novas preocupações de segurança de Primovist (gadoxetato dissódico). Ainda ressalta que não há, até o presente momento, evidências a partir de dados expostos de que haja novas questões de segurança na faixa pediátrica com Primovist.

Primovist (gadoxetato dissódico) é um meio de contraste a base de gadolínio para imagem por ressonância magnética ponderada em T1 do fígado, atualmente aprovado para uso adulto. Em imagiologia dinâmica e tardia, Primovist, melhora a detecção de lesões hepáticas (por exemplo, número, tamanho, distribuição segmentar e visualização) e fornece informação adicional relativa à classificação e caracterização das lesões hepáticas focais, aumentando a confiança diagnóstica.

Atualmente um contraste hepato-específico em ressonância magnética de fígado em população pediátrica é uma necessidade médica não atendida e o objetivo principal deste pedido de excepcionalidade é a inclusão do texto abaixo sobre uso em pacientes pediátricos

no item posologia:

“População pediátrica: um estudo observacional com Primovist foi realizado em 52 pacientes (com idade > 2 meses e < 18 anos) encaminhados para avaliação de lesões hepáticas focais, suspeitas ou conhecidas. O Primovis (gadoxetato dissódico) melhorou o delineamento das bordas e aumentou o contraste da lesão primária em 86,3% dos pacientes quando comparados às imagens sem contraste. Não foram identificados problemas de segurança. Não é necessário ajuste da dose de acordo com a idade em pacientes pediátricos. A segurança e a eficácia de Primovist (gadoxetato dissódico) não foram estabelecidas em prematuros.”

A abordagem proposta não é a indicação direta para a população pediátrica, mas a não restrição de uso nessa população. Dessa forma, a empresa não tem a intenção de incluir a informação "Uso Pediátrico" na bula e na rotulagem do produto, mas somente excluir a menção "Adultos" no item posologia e alterar o texto referente a população pediátrica para incluir a conclusão do estudo observacional.

Cabe ressaltar que o único dado apresentado nessa solicitação de excepcionalidade foi o relatório do estudo observacional PH-37196. Os demais dados avaliados pelo FDA como o estudo não clínico e o relatório da Divisão de Farmacovigilância do FDA não foram apresentados.

Considerando a raridade da doença relatada pela empresa e portanto a limitação para a viabilidade de se realizar estudos clínicos comparativos, randomizados convencionais, entende-se que a proposta de dados apresentados para embasar a excepcionalidade do pleito é razoável. Acredita-se que a disponibilização do contraste terá um benefício para a avaliação de lesões hepáticas focais suspeitas ou conhecidas na população pediátrica, sem que até o momento, tenha sido constatado preocupações de segurança, conforme relatório da divisão de farmacovigilância do FDA. Ressaltando que esse relatório não foi enviado à Anvisa, correspondendo apenas ao relato da empresa, nesse pleito.

Entretanto, cabe ressaltar que, a conclusão pela alteração do texto de bula somente poderá ocorrer após a avaliação de toda a documentação submetida pela empresa.

3. Voto

Por todo o exposto, **Voto pela Aprovação da excepcionalidade para avaliação** da petição de alteração do texto de bula proposto no item Posologia para o medicamento Primovist (gadoxetato dissódico), solução injetável, com ampliação de uso para população pediátrica, com os dados do estudo de fase 4 observacional.

Destaco que para o pleito de excepcionalidade em questão a empresa deve submeter juntamente com a petição de alteração do texto de bula os seguintes documentos:

1 - Relatório do estudo fase 4 observacional contido nessa solicitação (Estudo PH- 37196);

2- Justificativa para a limitação da realização do estudo clínico (com dados da raridade da doença na população pediátrica e dificuldade da viabilidade da realização do estudo clínico;

3 - Dados não clínicos citados por meio do “Estudo de toxicidade com doses repetidas em ratos neonatais após administração intravenosa em 10, 17 e 24 dias pós-natal (DPN) com um período de recuperação seguinte de até 8 semanas”;

4 - Carta do FDA referindo à aprovação da alteração do texto de bula;

5 - Relatório da divisão de farmacovigilância do FDA com a conclusão sobre a revisão de todos os eventos adversos do Sistema de Notificação de Eventos Adversos do FDA (FAERS) e da literatura médica em pacientes de 0 a menos de 2 anos de idade de todos os GBCAs, com o objetivo de identificar quaisquer relatos de prolongamento QT (evento adverso cardíaco) com o uso de Multihance® (gadobenato dimeglumina) nesta faixa pediátrica.

Sendo este o meu voto, **solicito a inclusão em Circuito Deliberativo para a deliberação pela Diretoria Colegiada.**



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 01/07/2021, às 10:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. § 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 **1510248** e o código CRC **9E35F61C**.