

**VOTO Nº 103/2022/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processo nº 25351.922471/2021-54

Expediente nº 2525763/22-0

Analisa pedido de tratamento excepcional para o produto midazolam solução apresentado pela empresa Prati Donaduzzi.

Área responsável: GGMED

Relator: Meiruze Sousa Freitas

**1. Relatório**

A empresa Prati Donaduzzi solicita tratamento em caráter excepcional para o produto cloridrato de midazolam, nas concentrações 2,5 mg, 5mg, 7,5 mg e 10 mg, na forma farmacêutica solução bucal, para administração pela mucosa oral (oromucosa), nos termos da documentação encaminhada por e-mail à Segunda Diretoria (DIRE2) em 06/08/2021.

Conforme a documentação apresentada pela requerente (1555792), objetivo é que o produto proposto seja intercambiável com o medicamento Buccolam (Cloridrato de midazolam) solução de administração oromucosa (bucal) que possui registro no EMA desde 2011, indicado como medicação de resgate em crises epiléticas prolongadas e agudas.

Em 05/08/2020, a empresa submeteu à Coordenação de Inovação Incremental (COINC) o Protocolo de segurança e eficácia de medicamento inovador (expediente nº 2592625/20-0), no qual a empresa propunha o enquadramento do produto como Inovação Diversa, nos termos da Seção VIII do Capítulo V da Resolução RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017, com a apresentação de dados de literatura e a condução de um estudo de bioequivalência, com consequente extrapolação dos dados entre o cloridrato de midazolam 2,5 mg solução bucal produzido pela PRATI e o medicamento BUCCOLAM® 2,5 mg solução bucal registrado pela *European Medicines Agency* ("referência internacional") para subsidiar a comprovação de segurança e eficácia para o registro do produto proposto.

Em 22/09/2020, após o início da análise deste protocolo, foi realizada, a pedido da empresa, reunião entre representantes da COINC e da Prati Donaduzzi, para discutir as tratativas a respeito do medicamento proposto (1555793). Nesta ocasião foi dada uma visão geral da proposta da empresa, sem a apresentação de dados novos em relação ao que havia sido submetido para a avaliação do protocolo.

Após os esclarecimentos apresentados na reunião, em 28/09/2021, em resposta ao referido protocolo, foi encaminhado o Ofício nº 3315354200 (1555796), no qual a COINC comunica o enquadramento do produto proposto como registro de nova forma farmacêutica, nos termos da seção III do capítulo V da RDC 200/2017, e a não aceitação do desenvolvimento clínico proposto, considerando não haver previsão regulatória para a aceitabilidade de dados de literatura e uso de comparador internacional para a condução de estudos de biodisponibilidade relativa para o registro de uma nova forma farmacêutica.

Em 23/02/2021, nova reunião foi realizada entre representantes da empresa, da COINC, da Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia (GESEF) e da Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED) mais uma vez para a apresentação da proposta, sem a apresentação de dados novos em relação ao que já havia sido avaliado (1555797). Na ocasião, a empresa foi novamente comunicada sobre o enquadramento do produto proposto como registro de nova forma farmacêutica, não havendo previsão regulatória para a aceitação da proposta de desenvolvimento clínico apresentada pela empresa. A GGMed orientou ainda que a empresa apresentasse o pedido de excepcionalidade junto à DIRE2.

Em 28/06/2021, mais uma reunião foi realizada junto à DIRE2, na qual a empresa foi mais uma vez informada sobre o enquadramento do produto como registro de nova forma farmacêutica e orientada a formalizar uma abordagem alternativa em substituição aos estudos clínicos convencionais a ser apreciada pela DIRE2, tendo sido solicitada uma robusta ponderação quanto aos benefícios para a saúde pública da aprovação, bem como, os riscos da não aprovação de eventuais excepcionalidades.

## 2. **Análise**

Conforme a documentação apresentada pela requerente (1555811), as crises convulsivas prolongadas, relacionadas ao estado de mal epilético, ou seja, crises com duração superior a cinco minutos, constituem emergências neurológicas médicas relevantes na população pediátrica, associadas a significativa morbimortalidade. O tratamento precoce reduz a duração da atividade convulsiva e, por esse motivo, a administração da terapia anticonvulsivante em ambiente pré-hospitalar é muito importante, uma vez que o tempo de duração das crises pode agravar significativamente o quadro clínico do paciente. As crises geralmente começam fora do hospital, sendo importante que pais e cuidadores tenham opções de tratamento simples, seguras, eficazes e de fácil administração para garantir a intervenção precoce.

A maioria das crises convulsivas duram menos que três minutos, sendo chamadas de crises prolongadas as com duração maior que cinco minutos, e estas são mais difíceis de serem interrompidas que crises breves. Para os primeiros cinco minutos de crise convulsiva recomenda-se a aplicação apenas de primeiros socorros, no entanto, após este período o procedimento é a aplicação de medicação de resgate e solicitação de atendimento de emergência.

Existe uma gama de fármacos de diferentes classes farmacológicas empregados no manejo terapêutico de crises convulsivas, havendo diferenças entre os medicamentos utilizados para controle de crises nos primeiros 5 minutos de crises, entre 5-30 minutos e após 30 minutos. De um modo geral, os benzodiazepínicos possuem um amplo espectro de atividade clínica e podem ser administrados por várias vias, sendo referenciados como fármacos de primeira escolha para estado convulsivo epilético, convulsões associadas a insultos pós-anóxicos e são bastante empregadas no tratamento de convulsões febris, repetitivas agudas e de abstinência de álcool.

Dentre aproximadamente 35 fármacos benzodiazepínicos disponíveis, poucos são usados para o tratamento de convulsões e epilepsia, dentre eles: clobazam, clonazepam, clorazepato, diazepam, lorazepam e midazolam. O midazolam é frequentemente usado como uma alternativa ao diazepam e lorazepam para emergências e tratamento de estado epilético, e são usualmente administrados por via intravenosa ou intramuscular, o que requer a administração por profissional treinado. Atualmente o diazepam administrado por via retal é a alternativa terapêutica de primeira escolha para o tratamento pré-hospitalar agudo de

convulsões, mas não está disponível no mercado brasileiro.

Estudos avaliando o midazolam sugerem que seu uso é seguro e eficaz no tratamento de crises agudas ou prolongadas em pacientes pediátricos quando administrado por diferentes vias. Entretanto, no Brasil, o midazolam encontra-se disponível apenas nas formas farmacêuticas de solução injetável e comprimidos revestidos, com indicação clínica como indutor do sono na sedação da consciência antes e durante procedimentos diagnósticos ou terapêuticos, na indução anestésica, em sedação em unidades de terapia intensiva ou no tratamento de curta duração da insônia.

Por falta de disponibilidade medicação de resgate que retire o paciente rapidamente das crises convulsivas, o paciente precisa ser levado ao ambiente hospitalar e o tempo de deslocamento é determinante para o agravamento do quadro clínico.

Ainda conforme alegação da requerente, de um modo geral, o midazolam bucal é tão eficaz quanto o diazepam retal e intravenoso no tratamento de crises convulsivas agudas prolongadas, em particular onde o acesso intravenoso é impedido. Geralmente é bem tolerado em crianças, sendo importante destacar que a solução oromucosa tem várias vantagens sobre o diazepam retal, como via de administração mais aceitável e um perfil de absorção mais previsível, sendo uma opção promissora de tratamento de primeira linha.

De acordo com o relatório de avaliação da agência europeia do produto Buccolam (1555817), o produto foi registrado em 2011 pela empresa ViroPharma SPRL por meio de procedimento centralizado, com indicação para o tratamento de crises convulsivas agudas prolongadas em bebês, crianças e adolescentes (de 3 meses a <18 anos). BUCCOLAM só deve ser utilizado por pais ou responsáveis quando o paciente for diagnosticado com epilepsia. Para bebês entre 3 e 6 meses de idade, o tratamento deve ser realizado em ambiente hospitalar, onde o monitoramento seja possível e o equipamento de reanimação esteja disponível. A posologia é de uma administração única de 2,5mg, 5mg, 7,5mg ou 10mg, ajustada à idade do paciente. O produto está disponível em seringas pré-preenchidas contendo 0,5mL, 1 mL, 1,5mL ou 2mL de solução (tradução livre).

O processo foi submetido como uma submissão híbrida (*hybrid application*), utilizando como medicamento de referência o produto Hypnovel 10mg/2mL solução injetável, tendo sido apresentado no pacote de farmacologia clínica um estudo farmacocinético em crianças conduzido pelo requerente com a formulação proposta, uma simulação *in silico* gerada de uma modelagem PBPK e três estudos publicados sobre farmacologia e biodisponibilidade comparativa de midazolam bucal. Para subsidiar a comprovação de eficácia e segurança, foram apresentados dados publicados de estudos em crianças com convulsões prolongadas tratadas com midazolam bucal + midazolam por outras vias de administração, dados de suporte de estudos publicados em adultos tratados com midazolam bucal para a mesma indicação e dados de segurança de suporte provenientes da experiência clínica da exposição sistêmica / oral de crianças e adultos ao midazolam para as indicações aprovadas na União Europeia e nos Estados Unidos para os produtos Hypnovel e Versed. Não foram apresentados estudos conduzidos pela requerente para subsidiar a segurança e a eficácia clínica de Buccolam. O pacote clínico para apoiar a eficácia de Buccolam foi composto apenas de dados bibliográficos.

Em seu parecer, a agência europeia afirma que Buccolam é uma nova forma farmacêutica, com uma nova via de administração e uma nova indicação, com uma formulação essencialmente similar ao produto de referência indicado (Hypnovel 10mg/2mL solução injetável). O parecer informa ainda que apenas o estudo farmacocinético e a simulação *in silico* foram conduzidos pelo requerente, que o estudo farmacocinético foi um estudo aberto de dose única com administração de 0,2 mg/kg de midazolam bucal em

crianças de 3 meses a menores de 18 anos submetidos a cirurgia eletiva de rotina, saudáveis, projetado para coletar os dados necessários para a análise de farmacocinética populacional. O desenho do estudo estava de acordo com os comentários feitos pela EMA durante o aconselhamento científico e de acordo com o processo de revisão do Plano de Investigação Pediátrica. A modelagem *in silico* previu a linearidade da dose de midazolam bucal em função da idade usando dados publicados sobre midazolam.

Na discussão dos dados farmacocinéticos apresentados, a EMA ressalta que dados que apoiem o uso seguro de midazolam na dose proposta em crianças com menos de 6 meses de idade são escassos e que o modelo de simulação pediátrico apresentado não pode ser aceito como uma base confiável para extrapolar os dados farmacocinéticos e de eficácia do midazolam e do metabólito ativo, 1-OH midazolam. Dada a tendência para uma proporção mais alta de metabólito/fármaco em crianças menores, um risco de depressão respiratória retardada como resultado de altas concentrações de metabólitos na faixa etária de 3-6 meses não pode ser excluído.

Quanto aos dados apresentados para a comprovação de eficácia, a agência destaca que, no geral, os estudos têm diversas falhas metodológicas, como falta de duplo cegamento, ausência de um estudo placebo controlado e, em alguns estudos, randomização inadequada. Entretanto, o parecer questiona se, com exceção da randomização, essas falhas poderiam ter sido evitadas devido à urgência do tratamento das crises agudas. Destaca-se ainda que nos estudos principais apresentados, as crianças mais velhas em cada faixa etária avaliada receberam apenas cerca de 0,25 mg/kg do comparador ativo. A maioria das diretrizes recomenda a dose de diazepam retal para convulsões agudas (não febris) de 0,5 mg/kg. Para o estado epilético tônico-clônico, uma dose retal ainda maior de diazepam (0,5-1 mg/kg) tem sido recomendada. Portanto, o tamanho de efeito nos estudos pode ter sido artificialmente inflados em favor do midazolam bucal. Embora a superioridade do midazolam bucal sobre o diazepam retal não seja baseada nesses dados, a agência entende que a não inferioridade parece ser plausível e é suficiente em vista das vantagens práticas da administração bucal para a relação risco-benefício.

Quanto à avaliação de segurança, o parecer ressalta que os dados referenciados, bem como os dados apresentados, são limitados. No entanto, o perfil de segurança do midazolam é bem conhecido e os dados apresentados permitem concluir que o midazolam bucal é geral e localmente bem tolerado em crianças na posologia proposta com estratificação por idade. Os principais eventos adversos associados ao midazolam e as precauções aplicáveis à via de administração bucal em crianças incluem eventos adversos cardiorrespiratórios (depressão respiratória, apneia, parada respiratória ou parada cardíaca), amnésia anterógrada e reações paradoxais. É recomendada precaução na administração em pacientes com função respiratória prejudicada ou instabilidade cardiovascular. Pacientes pediátricos com menos de 6 meses de idade são particularmente vulneráveis à obstrução das vias aéreas e hipoventilação. Considerando o risco de depressão respiratória retardada como resultado de altas concentrações de metabólitos na faixa etária de 3 a 6 meses, a administração nessa faixa etária deve ser restrita ao ambiente hospitalar, onde é possível o monitoramento e equipamentos de reanimação estejam disponíveis.

Na avaliação da relação benefício-risco, a EMA reconhece que a via de administração bucal é melhor avaliada em comparação à via intravenosa e ao uso retal. Em comparação à via intravenosa, o início da ação pode ser um pouco mais tardio. No entanto, levando em consideração o tempo necessário para obter acesso à via intravenosa, especialmente em crianças, há uma redução no tempo geral para o controle das crises, pois não se perde tempo para obter o acesso intravenoso. Em comparação com a via retal, há maior aceitabilidade social. O maior risco associado ao tratamento é a depressão respiratória.

Quanto às incertezas, o parecer destaca que a superioridade de midazolam bucal em relação ao diazepam retal não foi demonstrada, que não está claro se midazolam reduz as taxas de recorrência das convulsões e que o benefício foi demonstrado apenas em ambiente de atendimentos de emergência ou serviços residenciais especializados.

O balanço benefício-risco geral foi considerado positivo. A eficácia do midazolam no término de convulsões agudas prolongadas em crianças foi estabelecida. A agência entende que o término de convulsões prolongadas pela intervenção simples e socialmente aceitável de administração bucal de midazolam adiciona um meio importante para prevenir complicações de estado epiléptico pediátrico às opções de tratamento existentes. O risco de insuficiência respiratória é comparável aos tratamentos atuais e o risco de superdose é limitado pelas restrições incluídas nas indicações do produto.

Cabe destacar que a aceitabilidade de dados de literatura para subsidiar o registro de medicamentos novos e inovadores está em discussão no âmbito da revisão dos requerimentos técnicos para a comprovação de segurança e eficácia para o registro de medicamentos novos e inovadores previstos pela RDC 200/2017, já tendo sido objeto de consulta pública (Consulta Pública nº 932/2020). Ressalta-se que seja conduzida uma revisão sistemática, com uma análise crítica dos dados disponíveis.

Considerando a discussão apresentada, que a condição clínica pode ser considerada séria e debilitante, que os riscos do tratamento estão bem definidos e que existe um claro benefício do produto proposto na condição clínica a ser tratada, esta Segunda Diretoria reconhece a relevância clínica do produto proposto, em alinhamento à manifestação da COINC/GGMED, que entende que o caso em tela atende aos requerimentos que vêm sendo discutidos pela área técnica nessa revisão para a aceitabilidade desse tipo de submissões.

Em linha com os requerimentos que estão sendo elaborados com a revisão da RDC 200/2017, nas submissões baseadas em literatura científica, a solicitação do registro deve ser acompanhada de estudos ponte entre o medicamento proposto para registro e o medicamento gerador das evidências principais de segurança e eficácia apresentadas para subsidiar o registro, com o objetivo de demonstrar que as evidências provenientes da literatura científica podem ser extrapoladas para o medicamento que está sendo proposto para registro. O estudo de bioequivalência proposto pela empresa atenderia este requisito.

Quanto ao comparador proposto a ser utilizado no estudo, esta Segunda Diretoria entende pela utilização do BUCCOLAM® 2,5 mg solução bucal, registrado pela *European Medicines Agency*, em alinhamento à manifestação da Coordenação de Equivalência Terapêutica (CETER). A CETER orientou ainda pela aquisição do medicamento comparador pelo Centro de equivalência farmacêutica ou Centro de bioequivalência contratado (RDC 41/2000), condução do estudo de equivalência farmacêutica em Centro de equivalência farmacêutica habilitado pela Anvisa (RDC 31/2010) e condução do estudo de bioequivalência em Centro certificado pela Anvisa (RDC 56/2014).

Ainda, considerando os riscos apontados pelo parecer público da agência europeia referente ao medicamento Buccolam, entende-se que devem ser aplicadas as restrições de uso ao ambiente hospitalar para administração em crianças entre 3 e 6 meses, e deve ser apresentado um Plano de Gerenciamento de Risco, conforme a regulamentação vigente.

### 3. Voto

Neste contexto, voto pela **Aprovação** de excepcionalidade para a aceitação de

dados de literatura científica para a comprovação de segurança e eficácia em substituição aos estudos clínicos de fase 3, previstos no art. 32 da RDC 200/2017, para subsidiar o registro da nova forma farmacêutica do produto cloridrato de midazolam, nas concentrações 2,5 mg, 5mg, 7,5 mg e 10 mg, na forma farmacêutica solução bucal, ressalvando-se que a suficiência dos dados será avaliada por ocasião da análise da petição.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 26/04/2022, às 12:15, 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 **1859426** e o código CRC **93BD98C4**.