

VOTO Nº 107/2023/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.905600/2023-10
Expediente nº 0455683/23-9

Solicitação de excepcionalidade para que a inclusão de indicação terapêutica nova no País do medicamento Ultravist 300 e 370 (iopromida) seja analisada à luz da RDC 753/2022.

Área responsável: Gerência de Avaliação de Eficácia e Segurança/Gerência Geral de Medicamentos
Relatora: Meiruze de Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se de excepcionalidade para que a inclusão de indicação terapêutica nova no País do medicamento Ultravist 300 e 370 (iopromida) da empresa Bayer SA, seja realizada por meio de subsídios de revisão literária.

O medicamento em questão seria o Ultravist (iopromida) 300 e 370 que atualmente encontra-se devidamente registrado com as seguintes indicações, conforme descrito em [bula](#):

-Ultravist® (iopromida) 300

Realce do contraste na tomografia computadorizada (TC), arteriografia e venografia incluindo angiografia intravenosa/intra-arterial por subtração digital (DSA), urografia intravenosa, visualização de cavidades corporais (por exemplo, artrografia) com exceção de exames do espaço subaracnoide (mielografia, ventriculografia e cisternografia).

- Ultravist® (iopromida) 370

Realce do contraste na tomografia computadorizada (TC), arteriografia incluindo angiografia intravenosa por subtração digital (DSA) e especialmente angiocardiografia, urografia intravenosa, visualização de cavidades corporais (por exemplo, artrografia) com exceção de exames de espaço subaracnoide (mielografia, ventriculografia e cisternografia).

A empresa pretende incluir a seguinte indicação:

“Ultravist® (iopromida) é indicado para uso em mamografia com contraste (CEM), para avaliar e detectar lesões conhecidas ou suspeitas da mama”

Esse é o relatório e passo à análise.

2. **Análise**

A empresa informa que em 2019, Zanardo et al. publicaram uma revisão sistemática relatando os detalhes dos protocolos de mamografia com contraste (CEM) usados em estudos clínicos. Ela ainda relata que a sensibilidade e a especificidade da Ressonância Magnética (RM) de mama e da mamografia com contratste (CEM) são comparáveis, dependendo do cenário clínico. Ressalta que a CEM foi estudada para detectar lesões que não foram detectadas com imagens mamográficas padrão, apresentando uma alternativa à RM, principalmente em pacientes que podem ter contraindicações. No cenário pré-cirúrgico, a CEM demonstrou altos níveis de sensibilidade, especificidade e acurácia, o que pode afetar os planos cirúrgicos estabelecidos pelo paciente. Ainda informou que a indicação proposta foi aprovada na Europa em 20 de janeiro de 2023.

A empresa também enviou o Clinical Overview com informações para a nova indicação. Importante ressaltar que o referido documento não foi analisado quanto ao seu conteúdo nessa avaliação de excepcionalidade. A avaliação do mérito ocorrerá apenas no momento da análise da eventual petição de inclusão de nova indicação.

Em relação ao pleito apresentado, de fato, conforme informado pela empresa e previsto na RDC 73/2016, para inclusão de nova indicação seria necessária a apresentação de relatório de segurança e eficácia, contendo os resultados de estudos clínicos de fase III, e de fase I e II, se aplicável. A revisão da referida RDC está na agenda regulatória de 2021-2023 sendo que, uma das principais intenções da atualização seria adequar os critérios de avaliação de segurança e eficácia aos já

considerados na resolução vigente de registro, que foi recentemente atualizada. A [RDC 753/2022](#), que tratado registro de medicamentos sintéticos, permite que dados de segurança e eficácia sejam obtidos por meio da via de desenvolvimento abreviado. De acordo com o artigo 28 da referida RDC:

Art. 28. Para solicitação de registro pela via de desenvolvimento abreviado podem ser aceitas como evidências para comprovação de segurança e eficácia:

I - estudos clínicos;

II - estudos não clínicos;

III - estudos ponte;

IV - literatura científica; ou

V - dados técnicos.

Considerando que a regulamentação vigente permite a submissão de literatura científica como evidência principal para subsidiar a comprovação de segurança e eficácia para o registro de medicamentos novos e inovadores, a GESEF entende que seria tecnicamente razoável considerar a nova indicação do contraste subsidiada por dados de literatura.

Contudo, é importante ressaltar que, conforme previsto no §2º do art. 28 da RDC 753/2022, nos casos em que as evidências principais de segurança e eficácia sejam baseadas em dados provenientes da literatura científica ou dados técnicos, a solicitação do registro deve ser acompanhada de estudos ponte entre o medicamento proposto para registro e um medicamento comparador, além de comprovação de experiência atual de comercialização, demonstrando o uso estabelecido do IFA no exterior sob condições similares de uso, com eficácia reconhecida e nível aceitável de segurança. Dessa forma, essa condicional não seria diferente para petições pós registro.

A GESEF ressalta que as evidências de literatura para embasar o registro de um medicamento não é apenas uma juntada de diversos artigos publicados sobre o fármaco. Espera-se que seja feita uma revisão sistemática para buscar as evidências disponíveis, no intuito de identificar, selecionar e interpretar criticamente toda pesquisa relevante para o tema por meio de uma metodologia de revisão rigorosa, confiável e reproduzível. Deve ser feita uma avaliação crítica por parte da empresa sobre a qualidade e a aplicabilidade de todas as publicações apresentadas frente aos pleitos do registro. A comprovação de eficácia e segurança com base em dados de literatura deve ser feita por meio de estudos clínicos publicados

em revistas indexadas. Apesar da resolução não determinar um número necessário de publicações para subsidiar uma submissão baseada em dados de literatura, os dados provenientes da literatura científica para suportar petições de registro ou de pós registro de um medicamento devem prover evidência substancial da eficácia e segurança clínica da associação para a indicação e as condições de uso pleiteadas. A solidez dessas evidências advém em especial da identificação de diferentes publicações de alta qualidade que convergem para resultados semelhantes. Os medicamentos utilizados nos estudos clínicos devem possuir qualidade, eficácia e segurança já conhecidos e um histórico amplo de comercialização. Neste contexto, é preciso que a empresa avalie criticamente se as evidências da literatura científica que pretende apresentar para subsidiar a nova indicação serão capazes de fornecer todas as informações necessárias para a avaliação regulatória e subsidiar a análise crítica da relação benefício-risco.

A GESEF, ainda informa que está em elaboração o Guia para submissão de registro baseado em dados de literatura, e recomenda que, enquanto este não seja publicado, sejam seguidas as orientações da versão publicada na Consulta Dirigida nº 8/2021.

Uma vez que a petição é um pós-registro de inclusão de nova indicação terapêutica no País, onde o arcabouço técnico para sua aprovação tem o mesmo mérito de um medicamento inovador estabelecido pela RDC nº 753/2022, esta relatoria entende que neste caso a petição poderá ser analisada à luz da RDC nº 753/2022.

Sendo esta, a análise do pleito em questão.

3. **Voto**

Por todo exposto, voto pela APROVAÇÃO da excepcionalidade para que a inclusão de indicação terapêutica nova no País do medicamento Ultravist (iopromida) 300 e 370 da empresa Bayer S/A, seja analisado à luz da RDC nº 753/2022, conforme orientações no corpo do voto.

Adicionalmente, indico que a GGMed deve realizar a adequação da norma de pós-registro RDC 73/2016, considerando os avanços da RDC 753/2022.

Este é o meu voto que submeto à deliberação da Diretoria Colegiada, nessa forma, solicito a inclusão em Circuito



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 05/05/2023, às 17:02, 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 **2371104** e o código CRC **3DCEF8CE**.

Referência: Processo nº
25351.905600/2023-10

SEI nº 2371104