

VOTO Nº 208/2023/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.911472/2023-35
Expediente nº 0796068/23-2

Analisa o pedido de excepcionalidade para implementação de modelo de bula reduzido do produto Opdivo pela empresa Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

Área responsável: GGBIO

Relator: Meiruze de Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se do pedido protocolado pela empresa Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda no documento 2339151, sobre a implementação do modelo de bula reduzido do produto Opdivo (nivolumabe) pela empresa Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

A empresa solicita a redução do modelo de bula do profissional da saúde do medicamento Opdivo (nivolumabe), no qual as informações do item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, o detalhamento referente às reações adversas imunorrelacionadas do item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e o “resumo do perfil de segurança” do item 9. REAÇÕES ADVERSAS serão migrados para o documento disponibilizado somente eletronicamente nos sítios da empresa e da Anvisa. A empresa informa que não será realizada nenhuma mudança nas informações das características farmacológicas, nas advertências e precauções e nas reações adversas já aprovadas no modelo online.

A empresa justifica a presente solicitação devido

a problemas pela falta de espaço para inclusão de novas informações na bula impressa. Ressalta que já há um histórico de outros dois pedidos de redução das informações no modelo de bula aprovados anteriormente para o produto, conforme informado no documento 2339151.

A empresa ainda informa que após a aprovação do modelo de texto de bula reduzido aprovado atualmente, foram aprovadas mais 7 indicações para OPDIVO (nivolumabe), fato que aumentou consideravelmente o tamanho da bula impressa, mesmo resumindo seções do documento anteriormente.

Por fim, a empresa informa que "*considerando que o programa de desenvolvimento clínico do medicamento segue amplamente ativo, a BMS pretende aumentar ainda mais o número de indicações aprovadas para OPDIVO em 2023 e nos próximos anos, o que acarretará na inclusão de expressiva quantidade de novas informações na bula*" e encaminha o modelo de bula reduzido proposto.

Esse é o relatório, passo à análise.

2. **Análise**

Inicialmente a empresa Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda solicitou a excepcionalidade para implementação do modelo de bula reduzido do produto Opdivo (nivolumabe) por meio do documento 2339151, e esta foi avaliada pela Segunda Diretoria como não aplicável, uma vez que existe regulamentação que rege o formato e conteúdo das bulas de medicamentos no Brasil, a Resolução de Diretoria Colegiada nº 47 de 08/09/2009.

Pela análise inicial, foi emitido o OFÍCIO Nº 173/2023/SEI/DIRE2/ANVISA (2481204) , comunicando o encerramento do pedido.

Na sequência, a empresa solicita reconsideração da decisão por meio da Carta (2500098), com as seguintes alegações:

(....)

"No modelo atualmente aprovado da bula do profissional da saúde de Opdivo (nivolumabe), as informações completas/detalhadas do item "2. RESULTADOS DE EFICÁCIA", das anormalidades laboratoriais e reações adversas selecionadas do item "9. REAÇÕES ADVERSAS" e o item "11. REFERÊNCIAS" já estão

contempladas somente na bula disponibilizada eletronicamente (aprovadas anteriormente pela área técnica GPBIO/CBRES). Dessa forma, a empresa gostaria de propor uma nova redução da bula (migração de informações da bula impressa para a bula disponibilizada eletronicamente), devido à falta de espaço para inclusão de novas informações na bula impressa.

A proposta da empresa é que as informações do item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, o detalhamento referente às reações adversas imunorrelacionadas do item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e o “resumo do perfil de segurança” do item 9. REAÇÕES ADVERSAS também sejam migrados para a bula disponibilizada eletronicamente. A BMS enfatiza que não será realizada nenhuma alteração nas informações das características farmacológicas, nas advertências e precauções e nas reações adversas já aprovadas. A empresa entende que a retirada dessas informações da bula impressa não acarretará riscos aos pacientes, uma vez que OPDIVO é administrado somente em ambiente hospitalar por profissionais da saúde, e nenhuma informação crucial para a administração de OPDIVO (como indicação, contraindicações, interações medicamentosas, posologia, modo de administração e cuidados de conservação) foi retirada da bula impressa. Além disso, as informações detalhadas e completas poderão ser consultadas no bulário da ANVISA e no site da BMS, se necessário.

Desta forma, a empresa solicita encarecidamente a reconsideração e o deferimento deste pedido de excepcionalidade por esta Diretoria Colegiada, tendo em vista que não está propondo nenhuma alteração, inclusão ou exclusão de texto de bula atualmente aprovado."

(...)

Assim sendo, o processo em tela foi reaberto e as alegações da empresa juntamente com os documentos anteriores acostados ao processo foram reavaliados pela Segunda Diretoria.

Ao avaliar o texto da Resolução RDC nº 47 de 08/09/2009, pode-se perceber que não há previsão para esse tipo de alteração do texto de bula.

As alterações permitidas pela Resolução RDC 47/2009 estão dispostas no Capítulo III, artigos 15 à 19 da normativa, sendo que o pleito da empresa não está previsto no regulamento.

Desta forma, justifica-se o pedido de excepcionalidade, considerando que a normativa vigente é silente no trato do tema objeto do pleito.

A Gerência de Produtos Biológicos se manifestou nesse pleito, por meio da NOTA TÉCNICA Nº 15/2023/SEI/GP BIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (2357557), que coloca algumas considerações, a citar:

(...)

Considerando as informações que a empresa ajustou ou removeu do modelo de bula reduzido, a GP BIO tem as seguintes considerações sobre os campos da bula alterados:

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A proposta foi considerada aceitável por se tratar apenas de mudanças de formatação

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Neste campo a empresa removeu todas as informações sobre o mecanismo de ação, imunogenicidade e propriedades farmacocinéticas. A GP BIO considera que, minimamente, informações sobre o mecanismo de ação do produto deveriam ser disponibilizadas no modelo de bula reduzido. Desta forma, sugere-se que o primeiro parágrafo do campo "Mecanismo de ação" seja mantido, juntamente com a referência aos endereços eletrônicos onde as demais informações podem ser encontradas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

As informações detalhadas deste item foram resumidas, no entanto, há condições que ocorrem durante o tratamento que ensejam a suspensão temporária ou permanente do produto. Além disso, a terapia de manejo das reações adversas também foram removidas do modelo proposto. Desta forma, a GP BIO sugere que a empresa informe em cada condição (pneumonite imunorrelacionada, colite imunorrelacionada, nefrite ou disfunção imunorrelacionada, endocrinopatias imunorrelacionadas e reações adversas cutâneas imunorrelacionadas) que há níveis de gravidade da reação adversa que resultam na suspensão temporária ou descontinuação do uso do produto em monoterapia ou em combinação e que maiores informações sobre a suspensão temporária ou permanente do produto e o manejo das reações adversas podem ser encontrados na bula localizada nos sítios eletrônicos da Anvisa e da empresa.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A proposta foi considerada aceitável por haver resumos

tabulados das reações adversas previamente descritas em texto no modelo atualmente aprovado.

CONCLUSÕES

A GPBIO considera a proposta da empresa aceitável, mediante a implementação das alterações sugeridas no item II. No entanto, é importante ressaltar que esta será a terceira redução no modelo de bula implementada e causa preocupação o fato de novas indicações na bula serem previstas pela empresa. A adição de novos dados resultará em novos pedidos de redução do modelo de bula, assim, recomenda-se que a empresa seja questionada sobre a sua estratégia para implementar novas informações no texto de bula futuramente. Visando a segurança do paciente e a adequada instrução dos profissionais de saúde quanto ao uso do produto, não é considerado adequado que reduções do modelo continuem ocorrendo e que os profissionais de saúde tenham que remeter aos sítios eletrônicos da Anvisa e da empresa para encontrar informações legalmente previstas como essenciais aos modelos de bula."

Importante ressaltar nesta análise, que o medicamento Opdivo (nivolumabe) é utilizado exclusivamente em ambiente hospitalar por profissionais da saúde, e nenhuma informação necessária para a administração de OPDIVO (como indicação, contraindicações, interações medicamentosas, posologia, modo de administração e cuidados de conservação) está sendo retirada da bula impressa. Além disso, a empresa declara que as informações detalhadas e completas poderão ser consultadas no bulário da ANVISA e no site da empresa se necessário.

Avaliando este pedido de excepcionalidade, considerando as limitações de alteração de texto e formato de bula presentes na regulamentação vigente, bem como as limitações de espaço nas bulas impressas, considero que o caso em tela é um bom exemplo para o "projeto bula digital", podendo ser utilizado inclusive como piloto para o tema de bula digital.

Sobre os apontamentos feitos pela área técnica considero que a empresa deve manter as informações sobre o mecanismo de ação do produto no modelo de bula impresso reduzido, minimamente o primeiro parágrafo do campo "Mecanismo de ação" deve ser mantido, juntamente com a referência aos endereços eletrônicos onde as demais informações podem ser encontradas.

No item "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES", que a empresa propõe resumir as informações, de acordo com o apontamento da área técnica considero que a empresa deve informar em cada condição que possa ensejar a descontinuação do tratamento (pneumonite imunorrelacionada, colite imunorrelacionada, nefrite ou disfunção imunorrelacionada, endocrinopatias imunorrelacionadas e reações adversas cutâneas imunorrelacionadas) que há níveis de gravidade da reação adversa que resultam na suspensão temporária ou descontinuação do uso do produto em monoterapia ou em combinação e que maiores informações sobre a suspensão temporária ou permanente do produto e o manejo das reações adversas podem ser encontrados na bula localizada nos sítios eletrônicos da Anvisa e da empresa.

Destaco que, para futuras alterações do texto de bula impresso do medicamento Opdivo (nivolumabe), que resultem em novas reduções de texto, a empresa deverá apresentar uma proposta de direcionamento para o arquivo de bula digital completo, como por exemplo QR code na embalagem do medicamento, ou outra ferramenta que direcione rapidamente o acesso à bula digital pelo paciente e profissional de saúde.

Esta é a análise, passo ao voto.

3. **Voto**

Pelo exposto, voto **FAVORAVELMENTE** ao pleito de implementação de modelo de bula impresso reduzido Opdivo (nivolumabe), devendo os lotes do medicamento serem distribuídos acompanhados de Carta aos Profissionais de Saúde informando que a bula completa do medicamento está disponível apenas eletronicamente, indicando os locais onde a bula completa está disponível e, desde que sejam mantidas na bula impressa as informações a seguir:

a) Informações sobre o mecanismo de ação do produto no modelo de bula impresso reduzido, minimamente o primeiro parágrafo do campo "Mecanismo de ação" deve ser mantido, juntamente com a referência aos endereços eletrônicos onde as demais informações podem ser encontradas.

b) No item "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES", e a empresa deve informar sobre cada condição que possa ensejar a descontinuação do tratamento (pneumonite imunorrelacionada, colite imunorrelacionada, nefrite ou disfunção

imunorrelacionada, endocrinopatias imunorrelacionadas e reações adversas cutâneas imunorrelacionadas) que há níveis de gravidade da reação adversa que resultam na suspensão temporária ou descontinuação do uso do produto em monoterapia ou em combinação e que maiores informações sobre a suspensão temporária ou permanente do produto e o manejo das reações adversas podem ser encontrados na bula localizada nos sítios eletrônicos da Anvisa e da empresa.

Este é o meu voto que submeto à apreciação pela Diretoria Colegiada, por meio de Circuito Deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 01/08/2023, às 11:34, 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 **2505009** e o código CRC **39C4C4C1**.

Referência: Processo nº
25351.911472/2023-35

SEI nº 2505009