

VOTO Nº 14/2022/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.935131/2021-93

Expediente nº [0183098/22-6](#)

Pedido de excepcionalidade para ampliação do uso e tratamento do medicamento Lami (lamivudina) para a população de crianças abaixo de 3 meses, com base em guias internacionais e respectivas referências bibliográficas

Área responsável: Gerência de Avaliação de Eficácia e Segurança (GGMED)

Relatora: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se de pedido de excepcionalidade protocolado pela Cristália Produtos Farmacêuticos Ltda para avaliação de ampliação do uso e tratamento do medicamento Lami (lamivudina) para a população de crianças abaixo de 3 meses, com base em guias internacionais e respectivas referências bibliográficas.

A empresa Cristália Produtos Farmacêuticos Ltda informou à Anvisa sobre a solicitação do Ministério da Saúde por meio do Ofício N° 947/2021/CGAHV/DCCI/SVS/MS em relação à alteração de bula de modo a ampliar o uso do medicamento para crianças com idade inferior a 3 meses, podendo ser indicado para crianças que nasceram com idade gestacional maior ou igual a 32 semanas.

2. Análise

Cabe aqui informar que a empresa possui o registro de LAMI (lamivudina Sol Oral 10 mg/mL), tendo o mesmo sido incluído em lista de medicamento de referência junto à ANVISA em novembro de 2016, atualmente, é a única opção de lamivudina na forma de solução oral

O Ministério da Saúde, por meio do OFÍCIO N° 947/2021/CGAHV/.DCCI/SVS/MS, esclarece que:

I - A bula atual permite o uso em crianças acima de 3 meses. No entanto, conforme consta de protocolos internacionais, esse medicamento já é recomendado — e com segurança — em crianças com idade inferior a 3 meses, podendo ser indicado para crianças que nasceram com idade gestacional maior ou igual a 32 semanas.

II - Ao longo dos anos, o Brasil apresenta redução significativa nos indicadores de transmissão vertical do HIV, resultado da adoção de diversas medidas realizadas desde a gestação, parto e pós-parto. Além disso, o tratamento realizado de maneira precoce em crianças vivendo com HIV está relacionado ao menor risco de doenças, menor mortalidade, melhora dos padrões imunológicos, crescimento e à regularidade do desenvolvimento puberal.

III - Com objetivo de reduzir ainda mais as taxas de transmissão vertical, modificou-se as recomendações de profilaxia para crianças expostas ao HIV no parto. Para aquelas crianças classificadas como alto risco de exposição,

orienta-se a utilização de três antirretrovirais: Zidovudina (AZT), Lamivudina (3TC) e Raltegravir (RAL). O RAL não pode ser administrado em crianças com idade gestacional abaixo de 37 semanas. Para esta situação, o esquema será com AZT e 3TC por 28 dias concomitante com Nevirapina (NVP) por 14 dias.

IV - Além da alteração na profilaxia, como citado anteriormente, o início precoce de tratamento é fundamental para esta população. Assim, novas recomendações de diagnóstico foram divulgadas com o objetivo de que a terapia seja realizada cada vez mais cedo. Com as novas recomendações é possível que o diagnóstico de infecção pelo HIV seja concluído ainda nas duas primeiras semanas de vida.

V - Ressalta-se que a população pediátrica exposta ao HIV e vivendo com HIV possui poucos medicamentos disponíveis aprovados e poucas apresentações disponíveis para uso, o que torna o seguimento dessas crianças um desafio ainda maior.

De acordo com o [Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes](#) do Ministério da Saúde foi possível verificar a recomendação do uso de lamivudina em esquemas terapêuticos para crianças a partir de 14 dias. Ainda no [Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para profilaxia pós-exposição \(PEP\) de risco à infecção pelo HIV IST e Hepatites Virais](#) pôde-se verificar a recomendação até mesmo em uma faixa de 0 a 14 dias de idade.

A Cristália apresentou, em documentação, um quadro contendo um compilado das recomendações internacionais e nacionais sobre o uso desse medicamento nessa população específica. O quadro é apresentado abaixo:

	Abordagens terapêuticas	Dosagem de 3TC a ser administrada a cada 12h
Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pós-Exposição (PEP) de Risco à Infecção pelo HIV, IST e Hepatites Virais Ministério da Saúde, 2021	0-14 dias: ZDV + 3TC + RAL Alternativa: ZDV + 3TC + NVP 14 dias - 2 anos: ZDV + 3TC + RAL Impossibilidade do uso de RAL: LPV/r 2 - 6 anos: ZDV + 3TC + RAL Impossibilidade do uso de RAL: LPV/r 6 - 12 anos: TDF + 3TC + DTG Impossibilidade do uso de RAL: ATV/r > 12 anos: seguir recomendações para adultos	Recém-nascido com 34 semanas de idade gestacional ou mais e <30 dias de vida: 2mg/kg >30 dias: 4mg/kg (dose máxima 300 mg/dia) ≥12 anos: 150 mg
British HIV Association Guidelines for the Management of HIV Infection in Pregnant Woman British HIV Association, 2018	Muito baixo risco de transmissão: monoterapia com ZDV / 2 semanas Baixo risco de transmissão: monoterapia com ZDV / 4 semanas Alto risco de transmissão: ZDV + 3TC + NVP M8e HIV-2 positiva: ZDV + 3TC + RAL	2 mg/kg
Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection Department of Health and Human Services (USA), 2021	Baixo risco de transmissão perinatal: monoterapia com ZDV / 4 semanas Alto risco de transmissão perinatal: ZDV + 3TC + NVP Alternativa: AZT + 3TC + RAL por 6 semanas Exposição presumida do recém-nascido ao HIV: ZDV + 3TC + NVP Alternativa: AZT + 3TC + RAL por 6 semanas Recém-nascido com teste virológico positivo: ZDV + 3TC + NVP Alternativa: AZT + 3TC + RAL	Recém-nascido com 32 semanas de idade gestacional ou mais e <30 dias de vida: 2mg/kg >30 dias: 4mg/kg
Consolidated Guidelines on HIV Prevention, Testing, Treatment, Service Delivery and Monitoring: Recommendations for a Public Health Approach World Health Organization, 2021	Recém-nascidos: ZDV (ou ABC) + 3TC + RAL Alternativa: ZDV + 3TC + NVP Crianças: ABC + 3TC + DTG Alternativas: ABC + 3TC + LPV/r ou TAF + 3TC (ou FTC) + DTG Adolescentes e adultos: TDF + 3TC (ou FTC) + DTG Alternativa: TDF + 3TC + EFV 400 mg	Recém-nascidos com < 4 semanas de idade: 2-<3kg: 5 mg 3-<4kg: 8 mg 4-<5kg: 10 mg Crianças ≥ 4 semanas de idade: 3-<6kg: 30 mg 6-<10kg: 40 mg 10-<14kg: 60 mg 14-<20kg: 75 mg 20-<25kg: 90 mg 25-<35kg: 150 mg Adolescentes e adultos: 150 mg

A GESEF por meio da NOTA TÉCNICA Nº 59/2021/SEI/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA, afirmou que por meio de consultas às bulas de medicamentos contendo a lamivudina como princípio ativo, registrados nas agências americana (FDA) e europeia (EMA) foi possível perceber a ausência de indicação do uso do medicamento, nessa faixa etária solicitada.

No dia 05/11/2021, a empresa Cristália reuniu-se com a área técnica GESEF para orientações quanto a solicitação de ampliação de uso. A GESEF ressaltou que de acordo com a resolução atualmente vigente (RDC 73/2016), a solicitação de ampliação de uso deve ser embasada por meio de relatório de segurança e eficácia de acordo com guia específico, contendo os resultados de estudos clínicos de fase III e fase I e II, se aplicável.

Dessa forma, a empresa foi informada que a presente solicitação baseada em apenas dados de literatura ou recomendações de guias nacionais e internacionais resultaria em situação excepcional que extrapolaria o escopo de decisão da área técnica. Dessa forma, a empresa foi orientada a encaminhar a presente solicitação para avaliação de pertinência pela diretoria.

Para subsidiar a solicitação da excepcionalidade a requerente enviou:

- Racional Clínico contemplando os guias internacionais que já preconizam o uso de lamivudina em crianças abaixo de 3 meses de idade, a fim de reduzir a transmissão vertical do HIV durante o parto (Anexo 1.3) (1716209)
- Referências Bibliográficas (as referências seguem gravadas em CDROM anexo na presente carta - Anexos 2 à 24). (1716209)

Conforme argumentações apresentadas pela empresa e solicitação do Ministério da Saúde, a GESEF acredita que há embasamento técnico que justifique a avaliação do pleito de forma excepcional. É sabido cientificamente que o tratamento precoce em crianças HIV positivas, relaciona-se a menor risco de doenças e consequente queda de mortalidade.

Caso a Diretoria Colegiada deliberar a favor da excepcionalidade, o detentor deve submeter uma petição pós registro de ampliação de uso com uma busca sistemática da literatura e análise crítica dos artigos científicos que irão subsidiar a decisão da área técnica.

Ressalto que as evidências de literatura para embasar o registro ou pós-registro de um medicamento não é apenas uma juntada de diversos artigos publicados. É necessário que seja conduzida uma revisão sistemática, com uma análise crítica dos dados disponíveis, e que o dossiê apresentado no momento da solicitação da petição contenha todas as informações não clínicas e clínicas necessárias para a avaliação do benefício-risco do medicamento.

Apesar de o texto do guia de submissões baseadas em literatura científica ainda estar em discussão, a GESEF recomenda que sejam seguidas as orientações do texto publicado na consulta dirigida. Segue o link para o referido guia e a notícia no site da Anvisa:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/aberta-consulta-sobre-guia-para-submissao-de-registro-baseado-em-literatura-cientifica>

<http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33880/5010318/Guia+via+abreviada+vers%C3%A3o+final.pdf/7a1051a9-8dc4-46f8-994e-4435e7cfcc9e>

Destaco que a área técnica irá avaliar a adequabilidade dos dados publicados em literatura científica e, se necessário, poderá solicitar complementação de informações, visando conferir o necessário subsídio técnico quanto à eficácia e segurança do regime terapêutico pleiteado. Ainda, o processo de enquadramento poderá dar-se com as restrições necessárias ao asseguramento de um processo de adequação seguro e bem estabelecido.

3. Voto

Diante de todo o exposto, Voto pela **Aprovação** da avaliação da ampliação do uso do medicamento para a população de crianças abaixo de 3 meses, utilizando-se os Guias internacionais e respectivas referências bibliográficas.

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

Meiruze Sousa Freitas
Diretora
Segunda Diretoria



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 24/01/2022, às 11:48, 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 **1741870** e o código CRC **765FCC48**.

Referência: Processo nº 25351.935131/2021-93

SEI nº 1741870