

VOTO Nº 46/2020/DIRE4/2020/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.903728/2020-98

Empresa: EMS Sigma Pharma Ltda.

CNPJ: 00.923.140/0001-31

Medicamento: PREDLEX (desloratadina + fosfato sódico de prednisolona)

Forma farmacêutica: solução oral

Processo nº: 25351.738533/2014-97

Expediente nº: 0476876/18-1

Relator: FERNANDO MENDES

1. **Relatório**

Trata-se de recurso administrativo (expediente n. 0476876/18-1), protocolado pela empresa EMS Sigma Pharma Ltda., face ao indeferimento publicado em 14/05/2018, por meio da Resolução RE n. 1191, de 10/05/2018. Refere-se à petição de Medicamento novo - Registro de Nova Associação no País do produto PREDLEX (desloratadina + fosfato sódico de prednisolona), solução oral, nas concentrações 0,5mg/mL + 2mg/mL e 0,5mg/mL + 4mg/mL.

De acordo com a bula constante do processo, o medicamento é indicado para uso pediátrico acima de 2 anos.

Durante a análise, foram expedidas pela Gerência de Avaliação de Tecnologia de Registro de Medicamentos Sintéticos, duas Notificações de Exigência para a referida petição (expedientes nº 2549037/16-1 de 01/12/2016 e nº 0962669/17-7 de 22/05/2017).

2. **Análise**

De acordo com o Parecer n. 393/2018/COREC/GGMED, a requerente apresentou um estudo fase III - DPREMS1111, randomizado, multicêntrico, de não inferioridade, que comparou o produto teste - PREDLEX solução oral (desloratadina + fosfato sódico de prednisolona) ao Celestamine[®] xarope (dexclorfeniramina e betametasona), da empresa Hypermarcas, para a demonstração da segurança e eficácia para subsidiar o pedido de registro.

Como justificativa ao pedido, a empresa argumenta que há uma necessidade médica de uma associação em dose fixa de um medicamento antagonista seletivo de receptor anti-histamínico tipo H1 moderno, de segunda geração e um corticosteroide sistêmico. E que o racional para o desenvolvimento do produto é sua ampla utilização na prática clínica.

No entanto, a área técnica afirmou que não foram encontrados Consensos ou Guias que recomendem de forma consistente a utilização de corticosteroide sistêmico para o tratamento de

rinite alérgica em crianças. Mesmo o IV Consenso Brasileiro sobre Rinites (2017), citado pela empresa como um dos documentos que valida esse tratamento, cita que “a princípio, os corticosteroides sistêmicos não estão indicados para o controle dos sintomas de rinite alérgica”. De fato, o Consenso cita que o uso de corticosteroides sistêmicos, por curtos períodos – 5 a 7 dias no máximo, pode ser apropriado em algumas populações (aquelas com sintomas nasais graves, com congestão grave e sintomas muito intensos). Entretanto, o tratamento da rinite alérgica deve seguir um protocolo clínico que elenca diversas terapias com base no balanço entre os benefícios e os riscos de cada medicamento, tendo como tratamento de escolha inicial os anti-histamínicos.

O uso de corticoide sistêmico deve ser a última opção no tratamento de rinite alérgica e a inclusão de participantes não considerou a característica dos pacientes quanto ao tratamento anterior (virgens ou refratários).

Importante esclarecer que um estudo de não inferioridade é delineado para demonstrar que o tratamento experimental preserva no mínimo uma fração do efeito do controle ativo, limitado por uma margem pré-estabelecida. Assim, uma droga não inferior pode, com efeito, ser menos eficaz ou segura que o comparador, mas dentro de um limite clinicamente aceitável e considerando que o novo medicamento apresente alguma vantagem sobre o comparador que compense essa perda mínima da eficácia ou da segurança.

A vantagem apresentada pelo produto teste PREDLEX estaria na presença de um anti-histamínico de 2ª geração, preferível aos de 1ª geração, por causarem menos efeitos adversos de sonolência, como pode ser observado no estudo clínico apresentado. Outra vantagem seria a posologia de uma vez ao dia de PREDLEX em relação à administração de três vezes ao dia do comparador Celestamine®. Logo, o balanço sobre benefícios e riscos deve ser feito com base nesses potenciais benefícios do novo produto proposto para registro.

A requerente conduziu estudo clínico com a forma farmacêutica solução oral contendo desloratadina 0,5mg/ mL + prednisolona 4,0 mg/ mL. No entanto, solicita registro para uma segunda apresentação: solução oral contendo desloratadina 0,5mg/ mL + prednisolona 2,0 mg/mL, que não foi utilizada no estudo. Como justificativa, a empresa apresentou os seguintes motivos:

- Opção posológica - Devido à variação do peso e da necessidade da ação anti-inflamatória, crianças com a mesma faixa etária podem necessitar de doses diferentes que deve ser avaliada e prescrita pelo pediatra. Foi apresentada uma tabela na qual há recomendação posológica de desloratadina e de prednisolona de acordo com o peso e a idade.
- Segurança - uma menor concentração do corticoide cuja finalidade será de diminuir os eventos adversos nos pacientes pediátricos mais sensíveis sem diminuir a ação anti-histamínica do medicamento.
- Necessidade de doses menores - pacientes com quadros de rinite mais leves, de menor intensidade, que necessitam de uma posologia menor.
- Comodidade posológica - para crianças que precisem de uma menor dosagem durante o tratamento.

Entretanto, no estudo não foram dispensadas doses de acordo com o peso, e sim doses fixas de acordo com a faixa etária. Em relação à justificativa de necessidade de doses menores

em pacientes com quadro de rinite mais leve, considerando que o medicamento proposto para registro não teria indicação para esses pacientes, e sim para pacientes com rinite moderada a grave, o racional para o registro requerido está prejudicado.

Em relação ao desenho do estudo DPREMS1111, alguns dos principais pontos de discussão que embasaram o indeferimento, foram: a escolha do desfecho primário de eficácia, os critérios de inclusão e exclusão de participantes, o tratamento não farmacológico, a escolha do medicamento comparador, a posologia, a margem de não inferioridade e o cálculo amostral, discutidos resumidamente abaixo:

i) Desfecho primário de eficácia

A empresa foi questionada acerca da escolha da variável primária de eficácia (escore de sintomas nasais - ESN), para esclarecer qual foi o documento referência para escolha dessa variável. Questionou-se também, como foram classificados os graus de rinite de acordo com essa escala (em moderada e grave), pois os pacientes foram incluídos primariamente conforme classificação do guia da iniciativa ARIA (em português: Rinite Alérgica e seus Impactos na Asma). A empresa esclareceu que se trata de uma escala recomendada pelo guia da agência americana FDA para o desenvolvimento de drogas para rinite alérgica.

ii) Critérios de inclusão e exclusão de participantes

Sete participantes não deveriam ter sido incluídos no estudo por terem utilizado medicamentos prévios (corticoide nasal, corticoide oral ou anti-histamínico oral) que podem causar viés no desfecho de eficácia medido. Adicionalmente, quatro pacientes utilizaram corticoide durante o estudo, sendo que um deles fazia uso contínuo de corticoide inalatório (Flixotide®). O estudo DPREMS1111 não definiu em protocolo se os participantes poderiam concomitantemente usar outras medicações importantes, como, por exemplo, corticoides nasais. De acordo com o guia da FDA (Allergic Rhinitis: Developing Drug Products for Treatment, 2016) para condução de estudos para o tratamento de rinite alérgica, um período de washout adequado para uso prévio de corticosteroides intranasal ou sistêmico seria de 1 mês, caso contrário o paciente deve ser excluído.

A população incluída no estudo deveria ser de pacientes com rinite alérgica persistente moderada a grave refratários a outras terapias padrão. No entanto, a requerente informou que foram incluídos pacientes independente do tratamento prévio (virgem ou refratário).

iii) Tratamento não farmacológico

Em resposta a um questionamento sobre como teria sido controlado o ambiente do participante do estudo, a empresa esclareceu que o controle do ambiente não foi previsto no protocolo clínico. E justificou que, de acordo com o IV Consenso Brasileiro sobre Rinites (2017) não são fortes as evidências que comprovam a eficácia das medidas de controle ambiental.

De fato, o referido documento (IV Consenso Brasileiro sobre Rinites 2017) relata que a falta de evidências deve ocorrer pela dificuldade metodológica de se realizar estudo científico adequado que avalie o potencial benefício dessas medidas. Entretanto, a área técnica ressaltou que esse documento cita que todos os consensos de asma e rinite alérgica recomendam as medidas de afastamento de alérgenos como uma etapa da estratégia terapêutica e que o paciente deve ser informado sobre as várias medidas que podem reduzir a exposição aos

fatores desencadeantes ou agravantes. Assim, mesmo que as evidências não sejam fortes, que haja uma dificuldade metodológica de se controlar o ambiente e que a medida de controle ambiental deve ser mantida por um período de meses para se observar um benefício clínico gradual, a medida de afastamento de alérgeno faz parte de recomendações internacionais do tratamento não farmacológico da rinite alérgica e deve acompanhar o tratamento farmacológico.

iv) Escolha do medicamento comparador

Em resposta à exigência na qual a Anvisa solicita o racional para a escolha do medicamento comparador, tendo em vista que não foram encontrados guias ou consensos clínicos que considerem o uso de corticoide oral como droga de escolha para o tratamento de rinite alérgica, a empresa esclareceu que:

- A escolha técnica/científica do comparador para o presente estudo clínico baseou-se nos fatos de que Celestamine® Xarope é um medicamento que consta na Lista de Referência desta agência, é composto por ativos da mesma classe terapêutica dos ativos do medicamento teste deste estudo clínico (anti-histamínico e corticoide orais) e possui indicação em bula de tratamento de rinite alérgica. A população estudada foi de crianças entre 2 e 11 anos de idade com rinite alérgica, mesma indicação do comparador Celestamine®. (Fonte: Cumprimento de exigência nº 0026984/18-1, pág. 41 de 65).

A área técnica entende que a escolha do grupo controle de estudos clínicos não deve levar única e exclusivamente em consideração a lista de medicamentos referência, e sim avaliar o contexto das terapias padrão disponíveis no país e os protocolos clínicos definidos para tratamento da doença. O medicamento teste deve ser comparado ao padrão-ouro existente para tratamento da doença em estudo com o intuito de provar alguma vantagem do novo medicamento no cenário terapêutico existente.

v) Posologia

Na bula proposta pela requerente, no item 8 “Posologia e Modo de Usar”, é recomendado que:

- A dose deve ser individualizada e ajustada de acordo com a condição sob tratamento e a resposta obtida.
- Em crianças pequenas, a dose deverá ser ajustada de acordo com a gravidade da doença ao invés da idade ou pelo peso corporal.
- As doses devem ser ajustadas de acordo com a resposta do paciente. Se uma dose diária adicional for requerida, deverá ser administrada preferencialmente ao deitar.

Entretanto, questionada acerca do ajuste de dose para participantes no estudo, a empresa esclareceu que o ajuste de dose não era previsto pelo protocolo e não foi realizado no estudo. Adicionalmente, a dose proposta em bula é com base na idade da criança (2 a 5 anos e 6 a 11 anos), e não na “gravidade da doença”, pois entende-se que a indicação do medicamento proposto estaria delimitada para o tratamento de crianças com rinite alérgica de gravidade moderada a grave. Dessa forma, o texto de bula recomenda um ajuste de dose que não foi bem definido e não foi avaliado no estudo clínico, expondo a fragilidade do desenho, a racionalidade do estudo e da dose proposta.

vi) Margem de não-inferioridade

De acordo com o Guia da FDA de novembro de 2016, referente ao estudo de não inferioridade (NI) (Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness), o objetivo de um estudo de NI é demonstrar que a droga teste possui um efeito suficientemente próximo ao efeito do controle ativo. Como não há um braço placebo no estudo, o efeito do controle ativo não é medido, mas deve ser presumido. O estudo objetiva mostrar que o efeito da droga teste é não-inferior ao efeito do controle ativo por um valor específico, chamado margem de NI. Uma possibilidade, segundo esse guia, é definir M como sendo igual ao efeito total conhecido do controle ativo contra o placebo (M1), baseado em estudos clínicos randomizados existentes. Como já dito, se M1 não pode ser determinado diretamente no estudo de NI devido à ausência do braço placebo, logo, deve ser estimado com base no desempenho passado do controle ativo, preferencialmente em estudos placebo-controlados.

vii) Cálculo amostral

A definição do tamanho da amostra é dependente da margem de NI estabelecida, assim como da variância estimada do efeito do tratamento (teste *versus* comparador). A variância utilizada para o cálculo amostral utilizou o desvio padrão dos resultados da dexclorfeniramina apenas, e não do teste *versus* comparador, e considerando que a margem de NI não foi escolhida corretamente, o cálculo amostral é diretamente afetado.

O estabelecimento da margem de NI e do tamanho da amostra é crucial para a conclusão do estudo. Quanto maior a margem de NI, menor o tamanho amostral requerido, e quanto menor o tamanho da amostra, maiores são as chances de ocorrer uma conclusão falsa de NI (erro tipo I). Nesse caso, não se pode afirmar que a margem de NI escolhida foi larga ou estreita, visto que os artigos selecionados para evidenciar a magnitude do efeito do comparador não são adequados para garantir a sensibilidade do estudo de NI.

Diante das deficiências e incertezas discutidas e expostas acima, a área técnica concluiu que o estudo DPREMS1111 não é adequado para a comprovação da segurança e da eficácia de desloratadina + prednisolona para o tratamento de rinite alérgica persistente moderada a grave em crianças de 2 a 11 anos de idade.

Na peça recursal, a empresa recorrente destacou que a Anvisa já havia deferido o pedido de Registro de Nova associação no país para o produto Predlex por meio da Resolução-RE n. 3.028/2017. Então, a publicação posterior da Resolução- RE n. 3.400/2017 tornou insubsistente o ato administrativo que deferiu o pleito em comento e a Resolução-RE n. 1.191/2018 que indeferiu o pedido de Registro de Nova associação no país para o este produto, ora atacado, violam o princípio da segurança jurídica.

Além disso, mencionou que a racionalidade técnica da associação de um anti-histamínico e corticosteroide oral se baseia no fato de tratar-se de uma combinação comumente prescrita na prática médica em virtude de seus efeitos complementares no controle da crise de rinite alérgica, e que está validada pelo IV Consenso Brasileiro sobre Rinites (2017).

A recorrente acrescentou que concorda que, para o cálculo de margem de NI, o melhor cenário é que se tenha a informação do efeito do produto comparador em relação ao placebo. No entanto, após vasta revisão bibliográfica à época do desenho do protocolo para submissão à ANVISA e novamente no mês de maio de 2018 para compor este recurso, não havia publicação de estudos na literatura que compararam dexclorfeniramina associado à betametasona ao

placebo diretamente. Portanto à época e em concordância com a ANVISA que anuiu o desenho do estudo clínico foram utilizados os melhores dados disponíveis na literatura.

Considerando as inconsistências apresentadas pela então GRMED quando da análise do registro frente ao estudo clínico apresentado e as alegações da empresa no recurso, a Quarta Diretoria questionou a Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos – COPEC, por meio do Memorando nº 40/2019/SEI/DIRE4/ANVISA, sobre a aprovação do Protocolo.

Em resposta, a COPEC informou que o estudo DPREMS1111 foi submetido por meio do processo n. 25351138491/2012-12, concedida a autorização de realização por meio do Comunicado Especial (CE) 51/2013 em 13/03/2013 e o protocolo foi avaliado com base na RDC n. 39/2008. Acrescentou ainda que:

Em relação à escolha do desfecho primário, a COPEC entende que não há necessariamente correlação entre o critério de inclusão e o desfecho. A escala e sintomas utilizados são de fato, aqueles tipicamente utilizados em demais estudos de rinite (ESN com avaliação de sintomas como prurido, coriza, espirros e obstrução nasal). Em relação à escala de avaliação da empresa, a COPEC não entende que esta escala tenha sido utilizada de forma diferente daquela citada no guia do FDA, uma vez que, para cada sintoma, foi considerada a escala de 0 a 3, exatamente como descrito no referido documento.

No entanto, para o item “critério de inclusão e exclusão”, foi informado que utilização de medicamento à base de descongestionantes nasais ou orais já estava definida como critério de exclusão. A Copec concorda que daria maior clareza a definição de períodos de uso prévio e washout mas, isso não descaracteriza a violação de protocolo de pacientes que utilizaram esses medicamentos, anteriormente ao estudo.

Quanto à população do estudo, a COPEC entendeu que a indicação considerou a mesma utilização do medicamento comparador (Celestamine).

Em relação ao medicamento comparador, foi utilizado um medicamento de referência que continha as mesmas classes terapêuticas do medicamento (anti-histamínico e corticoide oral). O entendimento, à época, era que para uma avaliação de não-inferioridade de um medicamento que não seria inovação radical, a melhor comparação seria aquele medicamento que mais se assemelhasse ao medicamento teste, e no caso, contendo a mesma indicação.

A COPEC afirmou que não avaliou o resultado final do estudo apresentado pela empresa, uma vez que esta avaliação ocorre no momento do registro. Acrescentou que, em uma análise superficial e posterior, pode-se considerar que o ponto de maior fragilidade do resultado foi a violação aos critérios de exclusão de sete participantes de pesquisa devido ao recrutamento de pacientes que utilizaram corticoides.

Esclareceu também, que, de acordo com a versão 3.0 de 21/11/2013 do protocolo, o tamanho da amostra seria de 210 pacientes considerando o dropout (pacientes que abandonam) de 10% para alcançar um poder de 80%, com nível de significância de 5%. Com isso, o número aceitável de dropout no estudo seria de 20 pacientes. De acordo com o relatório enviado à COPEC (expediente n. 1077249/14-9), 15 pacientes foram descontinuados, sendo que 195 completaram o estudo. Dessa forma, 97 pacientes praticamente teriam completado o estudo em cada braço. Considerando as possíveis violações devido à utilização de corticoide durante o estudo, há uma grande possibilidade que o número de participantes não tenha sido alcançado em cada braço, o que comprometeria o poder de 80% do estudo. Cabe ressaltar que o poder de 80% seria o mínimo considerado adequado para um tradicional estudo clínico

randomizado.

Diante dos fatos apresentados, a COPEC entende que o desenho foi considerado adequado ao entendimento da época em que foi aprovado.

O produto PREDLEX® não possui registro nas agências regulatórias americana (FDA) e europeia (EMA), sendo um produto de desenvolvimento nacional. Então, a COPEC informou por fim, que estudos nacionais, principalmente de associações, normalmente não apresentam padrões ou guias internacionais que se enquadrem na situação proposta. Diante desse fato, o que, frequentemente acontece, é o entendimento aplicado à época. Para evitar que haja problemas relacionados às avaliações de desenho, algumas ações vêm sendo tomadas:

- avaliação estatística de todos os estudos nacionais;
- parecer conjunto da COPEC e COINC, no caso de inovações incrementais;
- discussão com a GPBIO, GMESP e GESEF de desenhos de estudos nacionais.

3. Voto

Diante dos fatos expostos, VOTO por CONHECER e DAR PROVIMENTO ao recurso, com retorno à área técnica. Determino que a nova avaliação considere que o medicamento em discussão se trata de uma clássica associação de anti-histamínico e corticoide. Ainda, que sejam rediscutidas as questões relacionadas à racionalidade da associação, bem como as interações farmacocinéticas e a presença de produtos semelhantes já existentes no mercado, para tratamento de rinites alérgicas em crianças. Ainda, que sejam reavaliadas as considerações da COPEC, que autorizou a realização do estudo por meio do Comunicado Especial (CE) 51/2013.

Brasília, 31 de março de 2020.

Fernando Mendes Garcia Neto

Diretor

Quarta Diretoria



Documento assinado eletronicamente por **Fernando Mendes Garcia Neto, Diretor**, em 31/03/2020, às 17:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **0966097** e o código CRC **9481A959**.

