

## VOTO Nº 47/2020/DIRE4/2020/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.903728/2020-98

Empresa: EMS Sigma Pharma Ltda.  
CNPJ: 00.923.140/0001-31  
Medicamento: PREDLEX AD (desloratadina + prednisolona)  
Forma farmacêutica: comprimido revestido  
Processo nº: 25351.124131/2015-83  
Expediente nº: 0823388/18-8

Relator: FERNANDO MENDES

### 1. **Relatório**

Trata-se de Recurso Administrativo, interposto em 20/08/2018, contra o indeferimento da petição de Registro de Nova Associação no País, publicado no D.O.U. n. 140 de 23/07/2018, por meio da Resolução RE n. 1.947, de 19/07/2018.

Em 26/02/2015, a empresa EMS Sigma Pharma Ltda. protocolou a petição de Registro de Nova Associação no País referente ao produto PREDLEX AD (desloratadina + prednisolona), 5mg + 10mg e 5mg + 20mg, comprimido revestido. Na análise do registro, não foi expedida notificação de exigência.

Posteriormente, a empresa protocolou diversos documentos, dentre eles, um aditamento para avaliação de segurança e eficácia (expediente n. 0252863/15-1), com situação Datavisa: “Concluída análise - indeferido”, outro aditamento de estudo de biodisponibilidade relativa ou Bioisenção, em 04/09/2017, com situação no Datavisa: “Aguardando análise” e Plano de Farmacovigilância / Plano Minimização de Risco, em 26/01/2018, com situação “Distribuído para a área responsável”.

### 2. **Análise**

Para a demonstração de segurança e eficácia que subsidie o registro de PREDLEX AD, a requerente apresentou um estudo fase III - DPCEMS0812, de não inferioridade (NI), que comparou o produto teste PREDLEX AD ao Celestamine<sup>®</sup>, comprimido revestido, da empresa Mantecorp (detentora do registro na época do desenvolvimento do protocolo e do ensaio clínico).

Um estudo de não inferioridade é desenhado 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 justificativa técnica sobre a vantagem do medicamento proposto para registro fundamenta-se na existência de uma necessidade para prescrição médica de uma associação em dose fixa de um medicamento antagonista seletivo de receptor anti-histamínico tipo H1 moderno e de segunda geração (desloratadina) e um corticosteroide sistêmico (prednisolona). Essa vantagem seria avaliada frente aos resultados do estudo clínico para uma conclusão acerca dos benefícios e dos riscos de PREDLEX AD.

Importante mencionar que a principal discussão envolverá a margem de NI e a amostra, definidas para o estudo DPCEMS0812. O estabelecimento da margem de NI e do tamanho da amostra são cruciais 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).

Diante da primeira margem de NI (estabelecida em protocolo clínico) calculada pela requerente (-1,0), os resultados do desfecho primário de eficácia demonstraram que o produto teste é inferior ao comparador. De posse desses resultados, a requerente recalculou a margem de NI (-3,0), *post hoc*, utilizando-se de dados do próprio estudo conduzido, de forma que os resultados do desfecho primário de eficácia demonstrassem que o produto teste é não inferior ao comparador.

Em relação ao tamanho da amostra, de acordo com o relatório do estudo apresentado para comprovação da segurança e da eficácia de PREDLEX AD, calculou-se uma amostra de 268 participantes no estudo, esperando-se 5% de perdas para obter uma amostra final com 254 participantes que garantisse poder pré-determinado. No entanto, houve perda de mais de 10% dos participantes, sendo que apenas 239 de 268 completaram o estudo. Na verdade, a população utilizada para avaliação do desfecho primário (PP) foi constituída de 237 participantes (e não 239), pois 2 participantes que concluíram o estudo foram excluídos por desvio de protocolo.

A requerente justifica em cumprimento da notificação de exigência referente ao estudo (expediente n. 0414505/18-4), que essa amostra continua representativa, refazendo o cálculo amostral com base no tamanho do efeito obtido no próprio estudo conduzido, alegando que a diferença do Escore de Sintomas Nasais - ESN (7,42) obtida nesse estudo foi muito maior que a diferença adotada para o cálculo da margem de NI (3,81).

A área técnica ressaltou que esse novo cálculo amostral levou em consideração a margem de NI determinada *post hoc*. Dessa forma, utilizando o dado do próprio estudo, a requerente alega que, conforme cálculo estatístico, o número de pacientes necessário em cada grupo de tratamento é de  $n=17$ , logo, um N de 239 participantes seria representativo para avaliar o desfecho definido.

Espera-se que um estudo fase III para uma doença comum como rinite alérgica necessite de mais de 34 pacientes para comprovação da segurança e da eficácia de um novo medicamento; até mesmo muitos estudos fase II recrutam mais pacientes do que o calculado pela requerente (N=34) para o estudo fase III em discussão. Ademais, caso um estudo necessitasse de uma amostra de 34 pacientes para ser representativa e incluísse mais de 260 participantes, esse estudo pode ser considerado antiético por expor muito mais sujeitos do que o necessário a tratamentos potencialmente prejudiciais que estão sob investigação e para os quais há

conhecimento limitado.

De qualquer forma, o estabelecimento da margem de NI e do tamanho da amostra devem ser definidos e justificados no protocolo clínico. Testar a não inferioridade baseado em uma determinação da margem de NI *post hoc*, após o término do estudo, não é aceitável devido aos vieses inerentes a esse tipo de análise. Especialmente, a probabilidade de aumentar a taxa de erro alpha, ou seja, de encontrar o resultado que se procura. Em segundo lugar, o tamanho da amostra foi calculado com base em uma margem de NI, que, sendo alterada, alterará o tamanho da amostra.

Esses fatos conjuntamente demonstram que o planejamento estatístico do estudo não foi adequadamente delineado, visto que a margem de NI foi apontada pela própria requerente como erroneamente definida e que a amostra se mostrou dubiamente representativa para o desfecho definido.

De fato, segundo o Guia da EMA Guideline on the choice of the non-inferiority margin (2005), não é possível a condução de um estudo de NI em todos os casos. A decisão de condução de um estudo de NI deve ser justificada considerando tanto a área terapêutica quanto o perfil do produto referência. Ainda, de acordo com a EMA, há várias situações nas quais produtos com efetividade estabelecida não demonstram superioridade consistente ao placebo em estudos controlados, como por exemplo depressão ou rinite alérgica. Se o desempenho do comparador no estudo é muito diferente do que foi assumido para definir a margem de NI, então, a margem escolhida pode não ser mais apropriada.

Adicionalmente aos fatos já descritos, diversos outros motivos tornam a comprovação da eficácia e da segurança do produto PREDLEX AD inadequada, a saber:

- Desfecho primário de eficácia

A empresa foi questionada acerca da escolha da variável primária de eficácia ESN, para esclarecer qual foi o documento referência para escolha dessa variável e como classificar os graus de rinite de acordo com essa escala (em leve, moderada e grave), pois os pacientes foram incluídos primariamente de acordo com a classificação ARIA (em português: Rinite Alérgica e seu Impacto 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. Entretanto, não há nesse guia, uma classificação numérica da escala ESN (que varia de 0 a 12) em rinite leve, moderada ou grave. Entende-se pela justificativa da requerente que a classificação ARIA de rinite alérgica persistente moderada a grave não apresenta um correspondente na escala ESN. No entanto, a empresa informa que a “coexistência dos critérios do ARIA e ESN nos diversos estudos clínicos demonstra que são métodos complementares e importantes no sentido de endereçar o diagnóstico e o impacto do tratamento de forma mais acurada.”, e, para corroborar o assunto, foram apresentados relatos de diversos artigos publicados que utilizaram a classificação ARIA para diagnóstico e o ESN como critério de inclusão e acompanhamento do tratamento. Adicionalmente, com base em artigos da literatura, a requerente classificou o ESN em 3 grupos de gravidade: 0 a 4 (sintomatologia leve), 5 a 8 (moderada) e 9 a 12 (grave). A preocupação, no entanto, é o fato de a inclusão ter sido baseada em uma classificação (ARIA) e a avaliação do desfecho ser avaliada por outra (ESN da FDA), e de não haver uma correlação definida entre a ARIA (leve, moderada e grave) e a ESN (0 a 12). Então vejamos:

- O ARIA é um instrumento de classificação mais subjetivo, que demanda maior tempo para avaliação ( $\geq 4$  dias), e que foi definido por uma iniciativa internacional e é amplamente utilizado.
- Já o ESN é um instrumento de fácil aplicação para avaliação (avalia 4 sintomas: rinorreia, obstrução e prurido nasal, e espirros), que pode ser utilizado diariamente e auto relatada, e é uma escala recomendada por uma agência de referência (FDA).

A correlação entre elas não foi demonstrada, apesar de ambas terem sido utilizadas, sendo que uma foi utilizada como critério de inclusão e outra para avaliação do desfecho primário de eficácia. Um exemplo da indefinição da classificação da escala ESN em leve, moderada e grave e de sua correlação com a escala ARIA é que a própria empresa utilizou pontuação de corte diferente para a classificação de rinite alérgica moderada a grave no presente estudo DPCEMS0812 ( $\geq 6$  pontos ESN) e no estudo DPREMS1111 ( $\geq 5$  pontos ESN), de desenhos muito similares, sendo que este último avaliou a segurança e a eficácia de desloratadina+prednisolona em solução oral no tratamento de rinite alérgica moderada a grave em crianças.

- Desfecho secundário de eficácia

A empresa afirma em relatório do estudo que o produto teste PREDLEX AD é não inferior ao comparador no que diz respeito ao desfecho secundário ESEN com base na mesma margem de NI estabelecida para o desfecho primário ESN. Tendo em vista que a margem de NI é estabelecida com base em dados históricos do tamanho do efeito de determinado desfecho, mesmo que ambos os desfechos (ESN e ESEN) sejam medidas semelhantes, no que tange à avaliação (escala de 0 a 3, 4 tipos de sintomas, variação da pontuação de 0 a 12), não é possível afirmar que haja o mesmo efeito do medicamento comparador nos dois desfechos. Assim, não é justificável a utilização da mesma margem de NI para ESN e ESEN na ausência de uma comprovação do tamanho do efeito do medicamento no desfecho secundário. Adicionalmente, a revisão do relatório estatístico, conforme informado em cumprimento de exigência (**expediente 0414505/18-4**) para alterar a interpretação dos resultados configura outra alteração *post hoc* do protocolo.

- 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 citado estudo clínico baseou-se nos fatos de que Celestamine® comprimidos – Mantecorp é um medicamento que consta na Lista de Referência desta agência, e é composto por ativos da mesma classe terapêutica dos ativos do medicamento teste deste estudo clínico (anti-histamínico e corticosteroide orais), e possui indicação em bula de tratamento de rinite alérgica. A população estudada foi de adultos maiores de 18 anos, de ambos os sexos, que apresentem diagnóstico clínico de rinite alérgica, mesma indicação do comparador Celestamine® comprimidos - Mantecorp. (Fonte: Cumprimento de exigência nº 0048101/18-7, pág. 37 de 48).

A área técnica entende que se deve 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.

Conforme descrito no item “1.3 Dos Tratamentos Atuais Disponíveis” deste relatório, o uso de corticosteroides sistêmicos para o tratamento de rinite alérgica não é considerado padrão e devido aos riscos associados ao seu uso deve ser utilizado na ausência de resposta a outros tratamentos. Logo, de acordo com guias e consensos pesquisados, outros medicamentos (anti-histamínicos de segunda geração tópicos ou sistêmicos, descongestionantes nasais, anti-histamínicos associados a descongestionantes orais e corticosteroides tópicos nasais) são testados a priori para o tratamento de rinite alérgica. Pacientes refratários podem ser tratados com corticosteroides sistêmicos, no entanto não foi feita essa seleção de pacientes para o estudo DPCEMS0812. Com efeito, talvez alguns dos pacientes tratados nesse estudo poderiam se beneficiar com as terapias padrão sem a necessidade de exposição a corticoides.

- Uso de medicamentos concomitantes

No cumprimento de exigência, referente ao estudo, a empresa alega que foram incluídos pacientes que faziam uso contínuo de corticosteroides inalatórios (propionato de fluticasona ou budesonida). Alega também que o controle dos medicamentos concomitantes para asma controlada foi realizado durante o estudo, sendo que não houve alteração nas doses de corticosteroides inalatórios durante ensaio clínico, e que, além disso, essas medicações não eram proibidas no estudo. A requerente afirmou também, que todas as medicações utilizadas concomitantemente eram de uso inalatório, não sistêmico. Somado a isso, o fato de que os participantes estavam com asma controlada, verificou-se que essas medicações não influenciaram os resultados do estudo. Entretanto, a presença de doenças concomitantes como asma e sinusite podem ser fatores de viés devido às medicações utilizadas no seu tratamento, que podem de certa maneira modificar a rinite alérgica. O uso de corticosteroides, crônico ou intermitente, inalatório, oral, intramuscular, intravenoso ou tópico, deveria ser um critério de exclusão. O uso de corticosteroides sistêmicos ou intranasal anterior, deveria obedecer a um guia da FDA que preconiza o período de 1 mês.

Na bula inicialmente proposta pela requerente, é recomendado que:

A dose deve ser individualizada e ajustada de acordo com a condição sob tratamento e a resposta do paciente. Se uma dose diária adicional for requerida, deverá ser administrada preferencialmente ao deitar. Com a melhora clínica, a dose deverá ser reduzida gradualmente ao nível mínimo de manutenção e descontinuada quando possível. No caso de alergia respiratória, quando os sintomas da alergia estiverem adequadamente controlados, uma retirada lenta da associação e o tratamento isolado com um anti-histamínico deverão ser considerados. (Petição primária expediente 0178275/15-4, pág. 41).

Entretanto, questionada acerca da retirada gradual e do ajuste de dose de PREDLEX AD nos participantes do estudo, a empresa esclareceu que nem a retirada gradual do produto teste nem mesmo do comparador não estava prevista no protocolo e não foi realizada no estudo, assim como o ajuste de dose. A empresa informa que não há recomendação na literatura de retirada gradual de corticoides sistêmico para período inferior a 14 dias. Apesar disso, o texto de bula recomenda a retirada gradual do medicamento. Assim, a posologia em bula recomenda uma dose de retirada gradual e ajuste de dose que não foram bem definidos e não foram avaliados no estudo clínico, expondo a fragilidade do desenho, a racionalidade do estudo e da dose

proposta.

A empresa solicitou inicialmente a indicação para doenças alérgicas do aparelho respiratório, para adultos e crianças a partir de 12 anos de idade. No entanto, no estudo clínico conduzido foram incluídos apenas pacientes adultos e com rinite alérgica moderada a grave. Assim, após questionamento, a empresa concordou que a indicação e a restrição de uso devem ser de acordo com a população incluída no estudo, alterando a indicação para “tratamento da rinite alérgica persistente moderada a grave” e a restrição de uso para ADULTOS. Entretanto, na versão de bula encaminhada em cumprimento de exigência (expediente 0414505/18-4), a restrição de uso do medicamento é mantida para “Uso adulto e pediátrico acima de 12 anos”.

- Ausência de comprovação de segurança e eficácia para o produto de menor dosagem

A EMS Sigma Pharma Ltda. solicitou o registro de PREDLEX AD 5mg + 10mg e 5mg + 20mg. No entanto, o estudo clínico conduzido avaliou apenas a maior dose (5mg + 20mg). A requerente justifica o registro da menor dose (5mg + 10mg) com base em dados de literatura que comprovariam a segurança e a eficácia de desloratadina e de prednisolona isoladamente, em uma ampla faixa terapêutica. Afirmou que as doses dos produtos de Associação em Dose Fixa (ADF) de desloratadina e prednisolona (5mg + 10 mg e 5 mg + 20 mg) estão embasadas em conceitos científicos clínicos, farmacológicos e da prática diária reconhecida por décadas. (cumprimento de exigência, expediente nº 0414505/18-4, pág. 06 de 48).

A empresa argumenta que, diante das informações extraídas da literatura, a dose de 10mg de prednisolona deve exercer no máximo um efeito anti-inflamatório de leve a moderado em adultos. No entanto, a comprovação da segurança e da eficácia deve ser do produto pleiteado no registro, ou seja, dos ativos em forma de Associação em Dose Fixa, do medicamento final produzido pela requerente, na população e indicação requeridas. Alternativamente, caso fossem apresentados como prova para o registro, os artigos da literatura considerados adequados para a comprovação da segurança e da eficácia da Associação em Dose Fixa, seja em administração concomitante das monodrogas ou por outra Associação, que não o produto final proposto para registro pela requerente, seriam necessários estudos de bioequivalência entre o produto objeto de registro e os produtos que geraram os dados da literatura para que os dados da literatura pudessem ser extrapolados para a Associação em Dose Fixa que se pretende registrar, conforme recomendações do Guia para Registro de Novas Associações em Dose Fixa da Anvisa (2010).

- Balanço risco-benefício

O estudo é considerado um estudo negativo devido aos seus resultados, cujo desfecho primário não atingiu significância estatística, demonstrando que PREDLEX AD é inferior ao comparador Celestamine<sup>®</sup> por uma diferença maior que a margem de NI. O limite superior do Intervalo de Confiança (IC) de 95% ultrapassou a margem de NI pré-estabelecida em protocolo clínico. Apesar dos esforços da empresa em provar que a margem de NI estabelecida no protocolo levou em consideração dados não representativos, por entenderem que seu produto teste apresentou uma diferença muito maior que a diferença adotada para os cálculos estatísticos da margem de NI, a área técnica julgou que a manipulação de dados post hoc, especialmente da

margem de NI e do cálculo amostral, não são passíveis de serem aceitos para fins de comprovação da eficácia e da segurança de um medicamento novo.

Entende-se, portanto, que apesar de a empresa ter se baseado “nas melhores evidências científicas disponíveis à época do desenvolvimento do protocolo de estudo”, essas evidências aparentam não ser suficientes para os cálculos estatísticos necessários de um desenho de estudo de não inferioridade. O desenho de um estudo deve ser determinado conforme a sua viabilidade. Caso não haja evidências na literatura suficientes para tal, deve-se buscar outro desenho de estudo ou outras formas de se realizar os cálculos estatísticos. Guias como o da FDA (2016) (*Non-inferiority clinical trials to establish effectiveness*, e da EMA (2005) (*Guideline on the choice of the non-inferiority margin*), recomendam que seja feita uma revisão sistemática ou que sejam utilizadas metanálises para se identificar os estudos mais relevantes que comparem o medicamento utilizado como comparador no estudo com o placebo e para estimar o efeito histórico do comparador ativo, no intuito de se obter também a variabilidade entre os estudos e avaliar a consistência do efeito.

A requerente calculou a margem de NI baseada nos dados de um único artigo (Snyman et al., 2004), utilizando o tamanho de efeito de betametasona + loratadina (sendo que o comparador utilizado no estudo foi maleato de dexclorfeniramina + betametasona) e, como esse artigo não apresentava o efeito do placebo, utilizou outro artigo (de Salmun e Lorber (2002), no qual a eficácia de desloratadina (apenas) foi comparada a placebo. Como o estudo não foi capaz de demonstrar a não inferioridade do produto teste em relação ao comparador Celestamine<sup>®</sup>, a requerente alega que o efeito de Celestamine<sup>®</sup> no seu estudo foi muito maior que o obtido no estudo histórico e, dessa forma, recalculou a margem de NI. Esse fato é mais uma evidência de que não há um efeito consistente do produto comparador que viabilize esse tipo de estudo ou o cálculo da margem de NI por estes meios.

Um estudo de NI deve mostrar um alto grau de consistência com o definido em protocolo e apresentar alta qualidade no que diz respeito ao planejamento e à condução. Deficiências no estudo, como critérios de inclusão imprecisos ou mal implementados, baixa adesão, uso de medicamento concomitante cujos efeitos podem se sobrepor aos do medicamento em estudo, entre outros, tendem a reduzir a sensibilidade do estudo. Com isso, tende a diminuir a diferença entre teste e comparador, conseqüentemente mais propenso ao erro tipo I. Apesar de terem sido observados diversos vieses no estudo DPCEMS0812, o tamanho desses vieses e dos desvios de protocolo é desconhecido, tornando os dados não interpretáveis. Adicionalmente, o resultado do desfecho primário não foi favorável à demonstração da NI de PREDLEX AD frente ao Celestamine<sup>®</sup>.

Enfim, um estudo de NI não é conservador por sua natureza, de forma que as características de tais estudos devem ter condução com cuidado especial. Dessa forma, diante do acima discutido, o estudo principal apresentado para o registro de PREDLEX AD, não é adequado para a comprovação da segurança e da eficácia do referido produto, concluindo que o balanço benefício-risco de PREDLEX AD não é favorável para o tratamento de adultos com rinite alérgica moderada a grave.

### 3. Voto

Diante do exposto, acato o Parecer n. 332/2018/COREC/GGMED e VOTO por CONHECER E NEGAR PROVIMENTO ao recurso, uma vez que houve manipulação de dados do protocolo e não foi comprovada a eficácia e segurança do medicamento PREDLEX AD.

**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](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 **0966163** e o código CRC **E1661C98**.