

**VOTO Nº 27/2022/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processo nº 25351.921897/2022-71

Expediente nº 2955614/21-1

Analisa a solicitação recurso em segunda instância pelo indeferimento da petição de registro de MEDICAMENTO NOVO - Registro de Nova Associação no País, expediente nº 2188381/16-3, do medicamento Nebitah HCT da empresa Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Área responsável: GG MED

Relator: Meiruze Sousa Freitas

**1. Relatório**

Cuida-se de recurso de 2ª instância administrativa, interposto pela empresa Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A referente ao indeferimento da petição de Registro de Nova Associação no País, expediente nº 2188382/16-3, para o medicamento NEBITAH HCT (cloridrato de neбиволол + hidroclorotiazida, 5 mg + 12,5 mg, comprimido simples), processo Datavisa nº 25351.288492/2016-37.

A Gerência-Geral de Recursos deliberou a respeito dessa solicitação na Sessão de Julgamento Ordinária nº 22, realizada no dia trinta de junho de 2021, que decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 122/2021 - Cres1/GGREC/Gadip/Anvisa, conforme ARESTO nº 1.440, publicado em 01/07/2021, emitido frente à petição de recurso em primeira instância, expediente nº 4256884/20-3.

Em 12/08/2016 a empresa protocolou o pedido do Registro de Nova Associação no País, sob o expediente nº 2188382/16-3, para o medicamento NEBITAH HCT (cloridrato de neбиволол + hidroclorotiazida, 5 mg + 12,5 mg, comprimido simples).

A petição avaliada, a área técnica emitiu a Notificação de Exigência nº 0860569/18-6 em 03/09/2018, a empresa protocolou o cumprimento dessa exigência em 24/12/2018, e, após avaliação da documentação enviada, a petição foi indeferida tendo o seu indeferimento publicado em 21/02/2019, no DOU nº 39, por meio da Resolução nº 465 de 21/02/2019.

Em 26/03/2019 a empresa interpôs Recurso Administrativo por meio do expediente 0275657/19-9 o qual foi julgado pela GGREC, que decidiu CONHECER do recurso e DAR-LHE PARCIAL PROVIMENTO, conforme o Voto nº 249/2019 CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, com o retorno do processo para reanálise da área técnica. Tal decisão foi publicada no DOU nº 201, de 16/10/2019, por meio do Aresto nº 1.311.

Após a reavaliação do processo, em 27/04/2020 a área técnica emitiu nova Notificação de Exigência expediente nº 1300580/20-4, atrelada ao Aditamento para avaliação de segurança e eficácia (expediente nº 0613414/17-9).

Após análise da documentação enviada no protocolo do cumprimento de exigência (expediente nº 2751109/20-9 de 17/08/2020) a petição foi novamente indeferida e essa decisão publicada em 03/11/2020, no DOU nº 209, por meio da Resolução RE nº 4.417 de 29/10/2020.

No mesmo dia da publicação do indeferimento, em 03/11/2020, a Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos (GQMED/GGMED) enviou o Ofício eletrônico nº 3733153201, informando sobre os motivos de indeferimento do processo, o qual foi visualizado pela empresa nesse mesmo dia.

Em 02/12/2020, a empresa interpôs novamente a petição de Recurso Administrativo, sob o expediente nº 4256884/20-3, este contra o segundo indeferimento do pedido de Registro de Nova Associação no País.

Em 25/06/2021 a Coordenação de Recursos Especializada (CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA) atendeu a empresa por meio da Audiência nº 43990.

Em Sessão de Julgamento Ordinária nº 22, realizada no dia trinta de junho de 2021, a GGREC decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 122/2021 - CRES1/GGREC/GADIP/Anvisa, conforme ARESTO nº 1.440, publicado em 01/07/2021.

Em 01/07/2021 foi enviado o Ofício Eletrônico nº 2553754217, informando à recorrente da decisão proferida em 1ª instância, o qual foi lido pela empresa nesse mesmo dia.

Em 29/07/2021 a Recorrente protocolou o presente recurso de 2ª instância, sob o nº de expediente 2955614/21-1.

Em 15/10/2021 a Gerência-Geral de Recursos (GGREC), emitiu o Despacho nº 170/2021-GGREC/GADIP/ANVISA decidindo pela NÃO RETRATAÇÃO da decisão proferida pela GGREC na 22ª Sessão de Julgamento Ordinária, que acompanhou a posição descrita no Voto nº 122/2021 – CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, encaminhando o presente recurso à Diretoria Colegiada – Dicol, visando a deliberação em última instância.

Esse é o relatório e passo à análise.

## 2. Análise

### 2.1. Do juízo quanto à admissibilidade:

Nos termos do art. 6º da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 266/2019, são pressupostos objetivos de admissibilidade dos recursos, a previsão legal, a observância das formalidades legais e a tempestividade e pressupostos subjetivos de admissibilidade, a legitimidade e o interesse jurídico.

Quanto à tempestividade, dispõe o art. 8º da RDC nº 266/2019, que o recurso poderá ser interposto no prazo de 30 (trinta) dias, contados da intimação do interessado. Portanto, considerando que a recorrente tomou conhecimento dos motivos da decisão em 01/07/2021, por meio do Ofício nº 2553754217, e que protocolou o presente recurso em 29/07/2021, conclui-se que o recurso em tela é tempestivo.

Além disso, verificam-se as demais condições para prosseguimento do feito, visto que o recurso tem previsão legal, foi interposto perante o órgão competente, a Anvisa, por pessoa legitimada, não tendo havido o exaurimento da esfera administrativa e estando presente, por fim, o interesse jurídico.

Portanto, constata-se que foram preenchidos todos os pressupostos para o prosseguimento do pleito, conforme disposto no art. 9º da RDC nº 266/2019, razão pela qual delibero por CONHECER DO RECURSO administrativo, procedendo à análise do mérito.

### 2.2. Das alegações da recorrente

Na petição de recurso em segunda instância, a empresa apresenta as seguintes alegações:

(...)

**II – DO PEDIDO DE RECONSIDERAÇÃO DA DECISÃO**

*Como razão para indeferimento, esta I. Agência indicou as motivações abaixo relacionadas, as quais o Recorrente provará que as razões apontadas na decisão de indeferimento do processo não merecem prosperar, devendo ser reformulada in totum, pelas justificativas a seguir apresentadas.*

*O Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. informa que o registro em questão foi protocolado em 12/08/2016 sob expediente nº 2188382/16-3, recebendo em 03/09/2018 a notificação de exigência nº 0860569/18-6 referente aos dados clínicos apresentados, a qual foi cumprida em 24/12/2018 sob expediente nº 1208952/18- 4. Em 25/02/2019 foi publicado o indeferimento do registro, cujo ofício é apresentado no Anexo 01, para o qual a empresa protocolou recurso administrativo em 26/03/2019 sob expediente nº 0275657/19- 9. Após reunião presencial com a GGREC em 01/10/2019 (Ata apresentada no Anexo 02), a Gerência entendeu e aceitou os argumentos apresentados pela empresa, e, portanto, foi publicado provimento parcial ao recurso em 16/10/2019, o que levou ao envio do processo novamente para análise da COINC. Em 28/04/2020, a empresa recebeu nova notificação de exigência nº: 1300580/20-4, a qual foi cumprida em 17/08/2020 sob expediente nº 2751109/20-9. Em 27/07/2020, a empresa realizou uma reunião com a Segunda Diretoria – DIRE2 e a Coordenação de Inovação Incremental – COINC para discussão da nova exigência e apresenta no Anexo 03 a ata da referida reunião e no Anexo 04, a apresentação realizada pela empresa durante a mesma.*

*Em 03/11/2020 foi publicado novo indeferimento, cujo ofício é apresentado no Anexo 05, para o qual a empresa protocolou recurso administrativo em 02/12/2020 sob expediente nº 4256884/20-3. O Aché realizou nova reunião com a CRES1/GGREC em 25/06/2021 (Ata e apresentação realizada: Anexos 06 e 07) e em 01/07/2021 foi publicado o não provimento ao recurso e é contra esta decisão que o Aché interpõe o presente recurso.*

*Considerando as motivações apresentadas no parecer da Anvisa, VOTO Nº 122/2021/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA emitido em 01 de julho de 2021 pela CRES1 - PRIMEIRA COORDENAÇÃO DE RECURSOS ESPECIALIZADA (COINC/GESEF/GGMED) (Documento 04), a Recorrente demonstra a seguir os argumentos que comprovam o equívoco no parecer de indeferimento do Registro da associação de Nebitah HCT, os quais são os mesmos já apresentados no recurso anterior, com complementações acerca dos itens citados voto supracitado, mas que agora seguem para apreciação desta Dicol:*

#### *1. Contexto Clínico*

##### *1.1. Hipertensão Arterial e Tratamento medicamentoso*

##### *1.2. Betabloqueadores e Diuréticos*

###### *1.2.1. Nebivolol*

###### *1.2.2. Hidroclorotiazida*

#### *2. Estudos Clínicos*

##### *2.1. Estudos Clínicos Randomizados Controlados*

##### *2.2. Estudos Clínicos Abertos*

#### *3. Considerações referentes ao ofício de indeferimento*

#### *4. Considerações sobre o despacho de não retratação nº 11/2021*

*GQMED/GGMED*

#### *5. Situação regulatória internacional da associação*

#### *6. Avaliação do consultor AD HOC*

7. Bula do medicamento referência Nebilet comprova uso eficaz da associação
8. Avaliação da Documentação Administrativa e Técnica de Qualidade pela GQMED
9. Considerações finais
10. Referências bibliográficas

## 1. CONTEXTO CLÍNICO

...

## 9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

*O Aché destaca que este processo se refere a uma nova associação no país, que proporcionará comodidade posológica e uma melhora na adesão do tratamento dos pacientes. Os componentes isolados da combinação estão disponíveis e devidamente registrados sendo extensivamente utilizados com segurança e eficácia há muitos anos. O nebivolol é um betabloqueador de terceira geração, com diferenciais em seu mecanismo de ação. A combinação com hidroclorotiazida é utilizada em diferentes classes de antihipertensivos, demonstrando-se de maneira inequívoca que resulta em maior eficácia antihipertensiva sem aumento de eventos adversos. A utilização de nebivolol em associação com hidroclorotiazida é largamente utilizada na prática clínica, assim como recomendada pela Sociedade Brasileira de Hipertensão e de Cardiologia. Embora existam outras combinações de betabloqueadores com diuréticos tiazídicos (exemplo: atenolol e bisoprolol), a combinação de nebivolol/hidroclorotiazida em características diferenciais pelo fato do nebivolol ser um betabloqueador de terceira geração com mecanismo de ação vasodilatadora única pela ação sobre a liberação de óxido nítrico no endotélio, além de ter vantagens relacionadas à sua neutralidade metabólica. As combinações são preconizadas em Diretrizes de tratamento e o uso de betabloqueadores tem direcionamento específicos, sendo que a disponibilização de uma nova associação de betabloqueador de terceira geração com hidroclorotiazida que apresenta alta eficácia, neutralidade metabólica e alta cardioseletividade deve ser considerada como uma expressiva opção para o tratamento terapêutica da Hipertensão Arterial. Frente às informações apresentadas dos estudos, entende-se que a associação nebivolol/HCTZ apresenta eficácia e segurança comprovadas na redução na pressão arterial, superiores às monodrogas, e comparável às terapias combinadas já registradas no país, como a irbesartana/HCTZ. Além disso, as associações fixas mais estudadas de nebivolol são de combinação com hidroclorotiazida ou valsartana (CICERO, 2018; VITALE, 2012).*

*A avaliação global dos dados disponíveis mostram que a combinação nebivolol/HCTZ é eficaz e bem tolerada para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial, sendo uma opção de combinação fixa que facilita a adesão ao tratamento e possibilita a associação à outras classes de anti-hipertensivos em pacientes que necessitam de 3 ou mais medicamentos (CICERO, 2018; MALACHIAS, 2016). Além disso, o parecer do consultor Ad Hoc foi favorável ao registro da associação no país, em consonância com as argumentações feitas pela empresa.*

*Ressalta ainda que esta associação é registrada em diversos países, não tendo sido encontrados relatos de falta de segurança e eficácia. O estudo de Laucourcière, 1994, apresentado no processo, foi utilizado para subsidiar o registro do produto na Europa e em outros países, o que assegura sua robustez.*

*Os estudos clínicos apresentados permitem avaliar diversos aspectos relativos à eficácia e segurança da combinação nebivolol/hidroclorotiazida não se restringindo apenas à comprovação de eficácia na redução pressórica, mas abrangendo outros diferentes aspectos importantes no manejo cotidiano da hipertensão Arterial.*

*Portanto, diante de toda argumentação apresentada pela empresa no presente recurso contra a decisão proferida de indeferimento, tem-se que:*

- Considerando que o estudo de LACOURCIÈRE e col. 1994a é um estudo pivotal para análise de eficácia e segurança, uma vez que se trata de um estudo duplo-cego, randomizado e controlado que avaliou a eficácia e segurança da combinação nebivolol/hidroclorotiazida nas doses pretendidas para registro e demonstrou, de maneira estatisticamente significativa, o efeito sinérgico obtido com a associação frente aos componentes isolados;*
- Considerando que, ainda sobre o mesmo estudo, foi apresentada a tabela contendo os resultados completos para todos os grupos testados através do documento oficial de registro da mesma associação emitido pela autoridade sanitária francesa (HAS) e que demonstra a eficácia da associação;*
- Considerando que os documentos públicos de avaliação das autoridades sanitárias francesa e holandesa demonstram que LACOURCIÈRE e col. 1994 foi o estudo pivotal que forneceu a base clínica para registro da associação com HCTZ;*
- Considerando que o estudo clínico de VITALE E COL. foi desenhado com o objetivo principal de testar de maneira inédita as propriedades diferenciais da combinação nebivolol/HCTZ, utilizando como comparador uma associação reconhecidamente eficaz e com propriedades sobre a pressão arterial, vasodilatação vascular e função endotelial bem estabelecidas (irbesartana/HCTZ) sendo que o mesmo foi conduzido após a comprovação prévia de eficácia e segurança da combinação de nebivolol/HCTZ demonstrada em outros estudos clínicos;*
- Considerando que os resultados do estudo de VITALE E COL. mostraram, em todas as variáveis analisadas, principais e secundárias, resultados significativos da combinação nebivolol/HCTZ em relação aos valores basais, atingindo plenamente os objetivos previstos. A não significância, declarada no ofício de motivação de indeferimento, ocorreu em relação ao comparador, o que está de acordo com a hipótese de não inferioridade do estudo e mostra que o resultado foi positivo;*
- Considerando que os dados de redução de pressão arterial periférica apresentados no estudo VITALE E COL. foram significativos em relação ao basal para ambos os grupos testados, confirmando a não inferioridade da combinação nebivolol/HCTZ frente ao comparador escolhido (irbesartana/HCTZ). A combinação utilizada como comparador é reconhecidamente eficaz e segura, também registrada no Brasil, o resultado de não inferioridade frente à mesma, evidencia um resultado positivo e previsto no estudo, o qual comprova a eficácia e segurança da combinação testada;*
- Considerando que os resultados apresentados para a redução de pressão arterial periférica demonstrados no estudo de VITALE E COL. mostram-se alinhados com os resultados obtidos na análise das variáveis primárias do estudo, de forma que o resultado geral no estudo mostrou a eficácia da combinação nebivolol/HCTZ tanto nos parâmetros centrais como periféricos relativos ao controle da pressão arterial;*
- Considerando que a população escolhida para o estudo de GRASSI E COL. (pacientes com Hipertensão Sistólica Isolada) se deu em função das propriedades do nebivolol sobre o relaxamento vascular e melhora da função endotelial, fatores*

*que dificultam o tratamento da Hipertensão Sistólica Isolada. O objetivo do estudo teve como propósito expandir a confirmação de eficácia e segurança descrita previamente em outros estudos com hipertensos estágios 1 e 2 para um subgrupo de pacientes nos quais é necessária uma abordagem diferenciada de tratamento e na qual nem todas as classes de anti-hipertensivos têm bom efeito; abordando, assim, uma necessidade não atendida nesta população;*

- Considerando que os resultados significativos obtidos nos parâmetros de redução pressórica no estudo de GRASSI E COL. corroboram para a demonstração de eficácia e segurança da combinação nebivolol/HCTZ frente a um comparador reconhecidamente eficaz e seguro como a combinação irbesartana/hidroclorotiazida;*
- Considerando que os resultados do estudo de GRASSI E COL. foram significativos do ponto de vista estatístico e estão de acordo com o plano estatístico do estudo;*
- Considerando que os dados relativos ao IC95% apontados no ofício foram calculados com base nos resultados do estudo apresentados nas tabelas da publicação e disponibilizados neste recurso;*
- Considerando que os dados pós-comercialização de MALACCO E COL. podem ser considerados como dados auxiliares para a análise de eficácia e segurança da combinação proposta, uma vez que trazem dados observacionais relativos a um medicamento já comercializado no país de origem do estudo. Ainda que tais estudos não possam ser considerados pivotais, os mesmos traduzem importantes variáveis presentes no uso em situação não controlada da combinação, sendo que atualmente as evidências originadas de tais estudos de vida real têm sido valorizadas e utilizadas para a confirmação de eficácia e segurança de estudos controlados;*
- Considerando que os dados apresentados nos estudos abertos ainda que não sejam considerados válidos na presente análise para respaldar a comprovação de eficácia e segurança, apresentam importantes informações complementares, as quais podem ser somadas aos resultados dos estudos duplocegos e controlados: controle pressórico com alta taxa de eficácia, eficácia em populações especiais como afro-descendentes, idosos e diabéticos, neutralidade sobre o metabolismo glicêmico e lipídico, redução da resistência à insulina, aumento da concentração sérica total de óxido nítrico (NOx) de forma dependente da dose, efeito de melhora de função endotelial. Tais dados apoiam a eficácia e segurança da combinação proposta e reforçam as propriedades diferenciais da mesma como agentes anti-hipertensivos;*
- Considerando que o parecer do AD HOC foi favorável ao registro da associação e sugere o deferimento da solicitação de registro;*
- Considerando que a combinação nebivolol/HCTZ já está registrada em diversos países europeus;*
- Considerando que a bula do Nebilet® (medicamento referência de nebivolol no Brasil) descreve a orientação posológica de possibilidade de uso em associação com hidroclorotiazida (“Os betabloqueadores podem ser utilizados isolados ou em associação com outros agentes anti-hipertensivos. Até o momento, apenas foi observado um efeito anti-hipertensivo aditivo quando associado 5 mg de Nebilet® com 12,5 - 25 mg de hidroclorotiazida”);*
- Considerando-se que ambos os medicamentos isolados estão disponíveis para uso no Brasil, a combinação fixa de nebivolol/HCTZ alinha-se com um dos princípios de razoabilidade para uma combinação fixa, que é o de simplificar a posologia e facilitar a aderência terapêutica.*

*A empresa envidou esforços para atendimento integral dos itens requeridos e para tanto, solicita gentilmente, o deferimento da presente petição, de grande relevância para a companhia e para os pacientes que poderão fazer uso de mais essa alternativa terapêutica.*

*O Recorrente requer a reavaliação do parecer emitido e a reconsideração dos resultados dos estudos clínicos apresentados para o registro da nova associação no país de nebivolol/HCTZ nas concentrações 5 + 12,5 mg e 5 + 25mg.*

*(...)*

#### **IV – DO PEDIDO**

*Diante do exposto, e em atenção aos princípios que regem a Administração Pública, especialmente os princípios da razoabilidade e proporcionalidade, é o presente para requerer que V.Sa., no mérito de provimento ao presente recurso, reforme a r. decisão que indeferiu o pedido de Registro de Nova Associação no País para o Nebitah HCT.*

### **2.3. Do juízo quanto ao mérito**

O segundo indeferimento da petição em tela se deu em razão do não cumprimento integral das exigências exaradas por meio da Notificação de Exigência de expediente nº 1300580/20-4, atrelada ao Aditamento para avaliação de segurança e eficácia (expediente nº 0613414/17-9). A referida Notificação, solicitou:

*A) Informamos que toda a documentação apresentada no aditamento para avaliação de segurança e eficácia, expediente nº 0613414/17-9, e no documento recursal apresentado pela empresa sob expediente nº 0275657/19-9, foram analisados para emissão da presente notificação de exigência.*

*B) Com relação ao estudo de Vitale e cols (2012), a COINC apresenta as seguintes considerações:*

*B.1) Como citado pela empresa na página 76 do documento recursal, o objetivo deste estudo randomizado, de curto prazo e duplo-cego foi testar a hipótese de não inferioridade entre nebivolol e irbesartana, ambos em associação com HCTZ, em parâmetros de função endotelial, rigidez arterial e parâmetros hemodinâmicos centrais em pacientes com hipertensão arterial sem tratamento prévio. Nesse estudo, o tamanho amostral foi adequado para testar a hipótese de não inferioridade entre os braços do estudo para o parâmetro função endotelial avaliada por hiperemia reativa pós isquêmica.*

*B.2) Com relação à redução em relação à linha de base na velocidade da onda de pulso, pressão arterial central e índice de aumento ajustado para a frequência cardíaca encontradas em ambos os grupos de tratamento ao final do estudo, apesar de serem clinicamente importantes, esses resultados não são suficientes para comprovar a eficácia do medicamento proposto na indicação pretendida para fins de registro.*

*B.3) Ressaltamos que para pressão arterial não houve uma comparação por não inferioridade e os valores para as diferenças entre os tratamentos apresentados não foram estatisticamente significativos.*

*B.4) Diante do exposto, o referido estudo não é capaz de fornecer dados robustos para a comprovação de eficácia da associação proposta para fins do registro solicitado.*

*C) Com relação ao estudo de Lacourcière e cols (1994), a COINC apresenta as seguintes considerações:*

C.1) No recurso administrativo a empresa apresentou a tabela intitulada "Valores da pressão arterial na linha de base, em 4 semanas e na última visita disponível após tratamento com diferentes doses de nebivolol, HCTZ e associações" contendo os valores de pressão arterial com respectivo p valor para cada grupo de tratamento em relação ao valor basal.

C.2) Ressaltamos que valores pressóricos ao longo do tempo menores que aqueles observados na linha de base em cada braço de estudo individualmente para um dado estudo clínico comparativo não é um dado adequado per se, uma vez que, em se tratando de estudo clínico comparativo, todo o delineamento do estudo parte de um teste de hipóteses que necessariamente envolve medicamento teste e comparador. Desta forma, para esse estudo, não é possível inferir a eficácia da associação a partir da publicação e da tabela apresentada, uma vez que os resultados numéricos das diferenças de efeito entre os diferentes braços de tratamento com sua respectiva avaliação estatística não foram fornecidos.

C.3) Em consulta ao documento fonte da tabela apresentada, "HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (HAS) Transparency Committee Opinion on TEMERIT DUO (5 mg/12,5 mg and 5 mg/25 mg) 2009", observa-se que a agência francesa cita em sua página 4, quanto a esse estudo, que uma vez que não foram realizados testes estatísticos para comparar os grupos não é possível chegar a uma conclusão quanto à redução da pressão arterial diastólica entre as combinações e os ingredientes ativos em monoterapia.

C.4) É fundamental ressaltar que o objetivo da realização de estudos controlados é essencialmente a comparação entre testes e seus respectivos controles. Caso tal comparação não fosse necessária, seriam exigidos apenas estudos abertos. Como os resultados numéricos das diferenças de efeito entre os diferentes esquemas de tratamento com sua respectiva avaliação estatística não foram fornecidos, os valores apresentados na referida tabela não fornecem dados suficientes para a inferência de eficácia da associação através desse estudo.

C.5) Diante do exposto a empresa deve apresentar os resultados numéricos das diferenças de efeito com respectivo IC 95% e p valor, entre as seguintes comparações/grupos de tratamento: (a) NEB 5 mg vs placebo; (b) HCTZ 12,5 mg vs placebo; (c) HCTZ 25 mg vs placebo; (d) NEB 5 mg + HCTZ 12,5 mg vs NEB 5 mg; (e) NEB 5 mg + HCTZ 25 mg vs NEB 5 mg; (f) NEB 5 mg + HCTZ 12,5 mg vs HCTZ 12,5; (g) NEB 5 mg + HCTZ 25 mg vs HCTZ 25 mg.

D) Com relação ao estudo de Grassi e cols (2017), a COINC apresenta as seguintes considerações:

D.1) Foi apresentado para esse estudo o valor da diferença com cálculo do IC 95%, obtido através dos cálculos de uma estatística especializada segundo informado pela empresa na página 79 do documento recursal.

D.2) A diferença média  $\pm$  dp calculada foi de  $-4,6 \pm 2,36$ , com IC 95% de  $-9,23$  a  $0,03$ . Tal IC 95% inclui o valor  $0,00$ , ou seja, o resultado calculado nesse caso não é estatisticamente significativo, uma vez se tratar de diferença com IC 95% incluindo o valor de zero implicando na interpretação que em algum momento os grupos não são diferentes. Portanto, não é possível considerar que esse resultado é prova de eficácia para a associação em questão.

D.3) Desta forma, esse estudo não é capaz de comprovar a eficácia e segurança para fins de registro do medicamento e, adicionalmente, a população estudada (pacientes com idade maior que 60 anos com



*hipertensão sistólica isolada) não corresponde à proposta para utilização do medicamento.*

*E) Para comprovação de eficácia e segurança de novas associações em doses fixas, para fins de registro, é necessária a apresentação de estudos clínicos Fase III, randomizados, controlados, referentes à associação para cada indicação terapêutica, e, como citado pela requerente na página 81 do recurso, a apresentação de estudos clínicos abertos contribui para ampliar a visão clínica e compor a análise da segurança da referida associação. Entretanto, a COINC reitera que somente esses dados, sem resultados robustos de estudos clínicos Fase III, randomizados, controlados, referentes à associação para cada indicação terapêutica, não são suficientes para a comprovação de eficácia e segurança necessária para fins de registro do medicamento.*

*F) A COINC ressalta que por mais que, conforme defendido pela solicitante, a opinião do parecerista ad hoc indique o "anseio e razoabilidade da associação nebivolol/HCTZ nas doses propostas", apenas estes elementos não são suficientes para comprovação de eficácia e segurança para fins de registro e não substitui a apresentação de estudos clínicos suficientemente robustos para a comprovação de eficácia e segurança para o registro de qualquer medicamento junto à Anvisa.*

*G) Quanto à declaração de que esse medicamento não se encontra registrado em outros países, esclarecemos que esta foi uma menção ao medicamento especificamente objeto da solicitação de registro, e não de associações em doses fixas compostas pelos mesmos IFAs. Tal declaração teve como fonte o documento "Bula do país de origem", apresentado por meio do Aditamento para avaliação de segurança e eficácia do medicamento (exp. 0613414/17-9, de 12/04/2017), em que a empresa esclarece que "(...) o medicamento Nebitá HCT (nebivolol + hidroclorotiazida) foi desenvolvido e produzido em território nacional, e portanto, não é aplicável a apresentação da documentação supracitada."*

*H) Quanto à presença de informação relativa a efeito aditivo entre nebivolol e hidroclorotiazida na bula do medicamento Nebilet, conforme apresentado pela empresa, na ausência de dados robustos de comprovação de eficácia da associação em tela, esta agência deverá realizar a revisão do texto da referida bula.*

*I) Caso a empresa possua outras publicações que contenham dados robustos de estudos clínicos realizados com o medicamento que se pretende registrar ou com os IFAs que o compõem utilizados de forma concomitante para as indicações, populações e concentrações pleiteadas de acordo com a legislação vigente, essas devem ser apresentadas em cumprimento a esta notificação de exigência.*

*J) ITEM INFORMATIVO: em caso de dúvidas sobre o cumprimento desta exigência, a empresa deve enviar o questionamento através do Anvisa Atende (SAT), disponível no portal eletrônico da Agência. Se o esclarecimento recebido não for suficiente, a empresa poderá solicitar agendamento de reunião com a Coordenação de Inovação Incremental (COINC) através do Sistema do Parlatório, conforme o disposto na Portaria nº 1244, de 25 de julho de 2017. A solicitação deve ser realizada em tempo hábil para que a empresa possa sanar dúvidas, atender ao que for discutido durante a reunião e cumprir a exigência no prazo. Conforme previsto no Art. 11 da RDC nº 204, de 6 de julho de 2005, o não cumprimento da exigência técnica acarretará o indeferimento da petição.*

Tendo em vista que o indeferimento do registro não foi relacionado a questões de tecnologia farmacêutica, mas sim aos estudos de eficácia, a GQMED consultou a Coordenação de Inovação Incremental – COINC/GESEF sobre os argumentos trazidos no Recurso, objeto deste Voto, pelo que, a COINC se manifestou por meio do Memorando nº 7/2021/SEI/COINC/GESEF/GGMED/

DIRE2/ANVISA. Com base na resposta da COINC, a Gerência de Avaliação de Tecnologia de Registro de Medicamentos Sintéticos – GQMED emitiu o Despacho de Não Retratação nº 11/2021 GQMED/GGMED, do qual foi extraído o trecho que se segue, contemplando a análise do conteúdo técnico trazido no recurso primeira instância (Expediente nº 4256884/20-3):

*Com relação ao estudo de Lacourcière (Lacourcière Y, Lefebvre J, Poirier L, Archambault F, Arnott W. Treatment of ambulatory hypertensives with nebivolol or hydrochlorothiazide alone and in combination. A randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial-design trial. Am J Hypertens. 1994;7(2):137-45), conforme exposto para a solicitante por meio de notificação de exigência (expediente nº 1300580/20-4, de 27/04/2020), a tabela apresentada, contendo os valores da pressão arterial na linha de base, em 4 semanas e na última visita disponível após tratamento com diferentes doses de nebivolol, HCTZ e associações com respectivo p valor para cada grupo de tratamento em relação ao valor basal, não possui a análise da diferença entre os grupos do estudo com respectiva avaliação estatística. Em consulta ao documento fonte da tabela apresentada, “HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (HAS) Transparency Committee Opinion on TEMERIT DUO (5 mg/12,5 mg and 5 mg/25 mg) 2009”, observa-se que a agência francesa cita, quanto a esse estudo, em sua página 4, que, uma vez que não foram realizados testes estatísticos para comparar os grupos não é possível chegar a uma conclusão quanto à redução da pressão arterial entre as combinações e os ingredientes ativos em monoterapia. Foi informado ainda à solicitante que valores pressóricos ao longo do tempo menores que aqueles observados na linha de base em cada braço de estudo individualmente para um dado estudo clínico comparativo não é um dado adequado per se, uma vez que, em se tratando de estudo clínico comparativo, todo o delineamento do estudo parte de um teste de hipóteses que necessariamente envolve medicamento teste e comparador. Desta forma, para esse estudo, não é possível inferir a eficácia da associação a partir da publicação e da tabela apresentada, uma vez que os resultados numéricos das diferenças de efeito entre os diferentes braços de tratamento com sua respectiva avaliação estatística não foram fornecidos.*

*É fundamental ressaltar que o objetivo da realização de estudos controlados é essencialmente a comparação entre testes e seus respectivos controles. Caso tal comparação não fosse necessária, seriam exigidos apenas estudos abertos e de braços únicos, sem a necessidade de comparadores. Os ensaios clínicos controlados randomizados constituem um dos principais avanços científicos entre os métodos de pesquisa durante o século XX. Estudo clínico ou ensaio clínico controlado randomizado é um tipo de estudo experimental que é usado como padrão de referência dos métodos de pesquisa em epidemiologia, sendo a fonte de maior nível de evidência científica disponível e a maneira mais adequada para determinação da eficácia de uma intervenção (Escosteguy CC. Tópicos Metodológicos e Estatísticos em Ensaios Clínicos Controlados Randomizados. Arq Bras Cardiol, 1999;72(2):139-43). Um ensaio clínico não controlado seria apenas um estudo descritivo dos efeitos de uma intervenção em um grupo.*

*Diante do exposto, todas essas informações foram explanadas à solicitante por meio da Notificação de exigência nº 1300580/20-4, de 27/04/2020, por meio da qual também foi solicitada a apresentação dos resultados numéricos das diferenças de efeito, com respectivo IC 95% e p valor, entre os seguintes grupos de tratamento: NEB 5 mg vs placebo; HCTZ 12,5 mg vs placebo; HCTZ 25 mg vs placebo; NEB 5 mg + HCTZ 12,5 mg vs NEB 5 mg; NEB 5 mg + HCTZ 25 mg vs NEB 5 mg; NEB 5 mg + HCTZ 12,5 mg vs HCTZ 12,5 e NEB 5 mg + HCTZ 25 mg vs HCTZ 25 mg.*

*No cumprimento de exigência de expediente nº 2751109/20-9 de 17/08/2020 a empresa afirmou que: “(...) para conduzir uma análise post hoc das diferenças de*

*efeito entre os grupos de tratamento com respectivos intervalos de confiança de 95% e p valor, se faz necessário obter os dados brutos do estudo. Entretanto, os mesmos não foram publicados, não sendo, portanto, possível a apresentação dos resultados solicitados pela Agência”.*

*Em recurso (página 21) a empresa alega que: “O mesmo estudo também foi utilizado como base de avaliação de eficácia e segurança em outro dossiê público de registro da combinação na Europa, pela autoridade sanitária holandesa: Um estudo clínico multifatorial comparando o efeito anti-hipertensivo de diferentes doses de nebivolol (na faixa de 1 a 10 mg) e HCTZ (na faixa de 12,5 a 25 mg) após 12 semanas de tratamento foi registrado no dossiê de registro original de nebivolol para a indicação de hipertensão essencial. Como resultado, a possibilidade de co-administração dos dois medicamentos já está contemplada na seção 4.2 da posologia do RCN do nebivolol atual: "um efeito anti-hipertensivo adicional foi observado quando o Nebilet 5 mg é combinado com a hidroclorotiazida 12,5 - 25 mg”.*

*Em consulta ao documento da agência holandesa, o PUBLIC ASSESSMENT REPORT of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands – Lobiretic, verificou-se que nenhuma outra informação sobre o referido estudo, além das frases citadas pela solicitante, constava no referido documento, ou seja, os dados necessários e solicitados na Notificação de exigência nº 1300580/20-4 não constavam no referido documento.*

*A recorrente afirma na página 21 do recurso que: “Em síntese, os dados apresentados na tabela 1 contrapõem os argumentos de ausência de dados específicos e permitem inferir a eficácia robusta da associação através desse estudo pivotal, também comprovado por outras autoridades sanitárias que aprovaram o registro desta associação com base neste estudo, conforme demonstrado no item “3. Situação regulatória internacional da associação.” Na página 42 do recurso a solicitante ainda afirma que: “Desta forma, demonstra-se um efeito aditivo de redução pressórica da combinação Nebivolol/Hidroclorotiazida em relação aos componentes isolados nas mesmas dosagens. Assim, a associação proposta de Nebivolol/Hidroclorotiazida mostra-se adequada tanto para o critério de sinergismo e adição terapêutica em relação aos componentes isolados”.*

*Entretanto, tais afirmações não encontram suporte nos dados apresentados, uma vez que (1) os resultados numéricos das diferenças de efeito entre os diferentes esquemas de tratamento com sua respectiva avaliação estatística não foram fornecidos na publicação apresentada, (2) não foram realizados testes estatísticos para comparar os grupos do estudo, conforme o documento da agência francesa referenciado pela requerente, (3) a empresa declara não ser possível a realização de uma análise estatística post hoc dos dados do estudo, visto que os dados não estão disponíveis na publicação e (4) no documento da autoridade holandesa citado no recurso não há nenhum dado adicional nem avaliação estatística dos dados do estudo em questão. Dessa forma, a COINC ratifica o entendimento que não é possível inferir a eficácia da associação a partir da publicação e dos dados apresentados do estudo de Lacourcière (1994), uma vez que os resultados numéricos e as diferenças de efeito entre os diferentes braços de tratamento, além da respectiva avaliação estatística, não foram fornecidos.*

*Segundo o Guia para Registro de Novas Associações em Dose Fixa (ANVISA, 2010), algumas das possíveis vantagens de uma associação são: efeito aditivo ou sinérgico dos princípios ativos associados para cada indicação terapêutica ou; maior eficácia dos princípios ativos associados, sem aumento dos riscos quando comparado às monodrogas ou; efeito aditivo ou sinérgico dos princípios ativos*

*associados para cada indicação terapêutica. O guia ainda destaca que todas as possíveis vantagens e desvantagens devem ser listadas e discutidas de acordo com as evidências científicas disponíveis. Neste contexto, para avaliação da eficácia e da segurança é necessária a apresentação de dados clinicamente relevantes e estatisticamente válidos da associação proposta versus as monodrogas administradas isoladamente.*

*O “Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension” (EMA/CHMP/29947/2013/Rev. 4), publicado pela European Medicines Agency, descreve que a terapia combinada na hipertensão é comumente aplicada para melhorar a eficácia ou segurança em comparação com as respectivas monoterapias e que, para o registro de uma nova ADF é necessária a comprovação de que cada IFA na dose proposta contribui de forma independente para a avaliação positiva da nova associação.*

*O guia E12A “Principles for Clinical Evaluation of New Antihypertensive Drugs” do Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Medicamentos de Uso Humano (International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – ICH), do qual a ANVISA é membro regulador e integrante do Comitê Gestor, descreve que para obtenção dos dados de segurança e eficácia necessários para apoiar o registro de uma ADF, quando um estudo de desenho fatorial for escolhido, placebo e uma ou mais doses do medicamento teste T e outro medicamento D devem ser estudados isoladamente e em combinação em um ensaio clínico randomizado de curto prazo. Esse teste é utilizado para mostrar que a combinação tem um efeito maior do que qualquer uma das monodrogas isoladamente.*

*Diante do exposto, pode-se verificar que o Guia para Registro de Novas Associações em Dose Fixa (ANVISA, 2010) e os principais guias internacionais sobre avaliação clínica de novos medicamentos anti-hipertensivos corroboram o entendimento quanto a necessidade da demonstração de eficácia da associação proposta frente ao tratamento isolado com as monoterapias, e suportam a conclusão da COINC de que, como a publicação do estudo de Lacourcière e cols (1994) não foram apresentados testes estatísticos para comparar os grupos, não é possível chegar a uma conclusão quanto à redução da pressão arterial entre os tratamentos combinados e os IFAs em monoterapia, inviabilizando sua utilização como prova de eficácia e segurança para o registro da ADF proposta.*

*A publicação de Vitale e cols. (Vitale C, Marazzi G, Iellamo F, Spoletini I, Dall'Armi V, Fini M e cols. Effects of nebivolol or irbesartan in combination with hydrochlorothiazide on vascular functions in newly-diagnosed hypertensive patients: the NINFE (Nebivololo, Irbesartan Nella Funzione Endoteliale) study. Int J Cardiol. 2012;155(2):279-84.), apresentou os resultados de um estudo de não inferioridade de um tratamento a curto prazo com nebivolol (5 mg/dia) comparado com irbesartana (150 mg/dia), ambos associados a HCTZ 12,5 mg/dia e, conforme a própria empresa argumentou no cumprimento de exigência de expediente nº 2751109/20-9 de 17/08/2020, este estudo teve como objetivo primário a avaliação da não-inferioridade do nebivolol + HCTZ em comparação a irbesartana + HCTZ na função vascular endotelial, rigidez arterial e pressão arterial central em pacientes hipertensos sem tratamento prévio, ou seja, neste estudo, o tamanho amostral foi calculado para testar a hipótese de não inferioridade entre os braços do estudo para o parâmetro função endotelial avaliada por hiperemia reativa pós isquêmica e não para a avaliação da redução da pressão arterial periférica. Em alinhamento ao exposto, a recorrente afirma na página 24 do recurso que: “Desta forma, a avaliação da redução da pressão arterial periférica após 8 semanas de tratamento não foi planejada com base em uma margem de não inferioridade e intervalo de confiança”.*

*A recorrente afirma na página 26 do recurso que: “Em relação ao tamanho da amostra refutado no ofício de indeferimento de registro, deve-se considerar que, a despeito do número de pacientes incluídos, o mesmo foi adequado para testar a hipótese de não-inferioridade, como planejado na análise estatística. O fato de os pacientes incluídos neste estudo não terem ou apresentarem apenas um leve comprometimento da função endotelial, embora limite a extrapolação dos achados para pacientes com disfunção endotelial mais grave, não diminui a importância dos achados, uma vez que demonstra propriedades de ação vascular comparáveis entre o nebivolol e a irbesartana (um bloqueador dos receptores AT1 da angiotensina II - BRA), quando em combinação com HCTZ”.*

*A recorrente afirma ainda, na página 27 do recurso, que: “Diante disto, a Recorrente reafirma que apesar de não haver diferenças significativas entre os grupos de nebivolol/hidroclorotiazida e irbesartana/hidroclorotiazida, houve redução significativa em relação à linha de base na velocidade da onda de pulso, pressão arterial central e índice de aumento ajustado para a frequência cardíaca encontradas em ambos os grupos de tratamento ao final do estudo. Além disso o tamanho amostral foi adequado para testar a hipótese de não-inferioridade”.*

*Sobre este ponto, a COINC ressalta que o fato de os pacientes incluídos neste estudo não terem ou apresentarem apenas um leve comprometimento da função endotelial não foi ponto questionado em nenhum momento durante a análise técnica ou apontado como motivo de indeferimento. Ainda sobre o tamanho amostral a COINC concorda que ele foi adequado para testar a hipótese de não-inferioridade quanto à função vascular endotelial, rigidez arterial e pressão arterial central em pacientes hipertensos sem tratamento prévio e NÃO a redução da pressão arterial periférica conforme a indicação pleiteada para a associação proposta. A COINC entende que, mesmo que tenha sido mostrado por meio de análise post hoc que há similaridade nos valores de redução pressórica obtidos para nebivolol + HCTZ e irbesartana + HCTZ, uma vez que a avaliação da redução da pressão arterial periférica após 8 semanas de tratamento não constituiu o desfecho de eficácia do estudo e não foi planejada para realização de uma análise válida de margem de não inferioridade e intervalos de confiança, ela não pode ser considerada como prova da eficácia anti-hipertensiva da associação nebivolol + HCTZ.*

*Segundo o “Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension” (EMA/CHMP/29947/2013/Rev. 4), o objetivo do tratamento da hipertensão é prevenir a morbidade e a mortalidade associadas à hipertensão, neste contexto, a redução da PA geralmente tem sido aceita como um desfecho substituto válido para avaliar se esse objetivo pode ser alcançado por um agente anti-hipertensivo. Ainda de acordo com o referido guia, os efeitos de redução da PA da terapia anti-hipertensiva devem ser documentados como a redução da PA pré/pós-tratamento, sendo a pressão arterial sistólica a variável de eficácia primária preferida, enquanto a pressão arterial diastólica é um desfecho secundário obrigatório.*

*Adicionalmente, o guia E12A do ICH, ressalta que o desfecho primário dos estudos para avaliar o efeito anti-hipertensivo de um medicamento deve ser a alteração absoluta da pressão arterial desde a linha de base até o final do período do tratamento em comparação com a alteração no grupo de controle.*

*A recorrente afirma, na página 40 do recurso que: “Em resumo, o estudo de Vitale e cols (2012) ao invés de ser considerado como um estudo que não priorizou a demonstração da eficácia anti-hipertensiva da combinação nebivolo/hidroclorotiazida, deve ser considerado como um estudo que abordou não apenas este aspecto, mas um contexto mais amplo da fisiopatologia da*

*doença envolvida diretamente no tratamento dos pacientes, fornecendo importantes informações para a decisão terapêutica em casos de Hipertensão Arterial que envolvem disfunção endotelial e aumento de resistência periférica e rigidez arterial". Tal afirmação está em desacordo ao preconizado pelos guias internacionais citados. A COINC reitera que o estudo foi considerado como um estudo que não apresentou o desfecho de eficácia primário adequado para avaliação de segurança e eficácia de um medicamento anti-hipertensivo, considerando a indicação pleiteada para a ADF proposta, sendo esta interpretação fundamentada nos referidos guias internacionais citados anteriormente.*

*Dessa forma, como a avaliação da redução da pressão arterial periférica após 8 semanas de tratamento não foi planejada com base em uma margem de não inferioridade e intervalo de confiança, conforme afirmado pela requerente, o estudo de Vitale et.al (2012) não apresenta dados robustos o suficiente para a comprovação de eficácia da associação proposta para fins de registro à luz dos mais importantes guias internacionais sobre avaliação clínica de medicamentos anti-hipertensivos.*

*O estudo publicado por Grassi e cols. (Grassi G, Seravalle G, Brambilla G, Dell'Oro R, Quarti Trevano F, Fici F, e cols. Multicentre randomised double blind comparison of nebivolol plus HCTZ and irbesartan plus HCTZ in the treatment of isolated systolic hypertension in elderly patients: results of the NEHIS Study. Adv Ther 2017;33(12):2173-87) foi realizado em sujeitos portadores de hipertensão sistólica isolada, com idade superior a 60 anos. Para o referido estudo, os autores afirmaram que foram observados resultados estatisticamente significativos para a diferença pressórica obtida entre o medicamento em análise e o comparador (irbesartana + HCTZ), porém, o valor numérico da diferença obtida e o respectivo IC95% não foram fornecidos pela publicação. Foi apresentado pela empresa o valor dessa diferença com cálculo do IC 95%, obtido através de uma análise post hoc, entretanto, o IC 95% calculado inclui o valor 0,00 (IC 95%: -9,23;0,03).*

*Por meio do cumprimento de exigência de expediente nº 2751109/20-9 de 17/08/2020 a empresa argumentou que: "Mediante a estes resultados, a empresa entende que o intervalo de confiança está totalmente deslocado para esquerda, indicando uma diferença evidente entre os grupos, conforme demonstrado no estudo com base no valor p ( $p < 0.03$ ). Perante as informações supracitadas, o estudo Grassi et.al (2017) comprovou que a associação nebivolol + HCTZ apresenta uma redução da pressão arterial superior em relação a associação irbesartana + HCTZ após 12 semanas de tratamento e em conjunto com os demais estudos e argumentações apresentados, a empresa entende que é possível a comprovação de eficácia da associação proposta".*

*A recorrente reafirma, na página 29 do recurso que: "A diferença da PA observada entre os grupos foi igual a  $-4,6 \pm 2,36$  (IC95%: -9,23; 0,03). Mediante a estes resultados, a empresa entende que o intervalo de confiança está totalmente deslocado para esquerda, indicando uma diferença evidente entre os grupos, conforme demonstrado no estudo com base no valor p ( $p < 0.03$ )".*

*A COINC ressalta que quando o intervalo de confiança de 95% para diferenças de efeito inclui o valor de zero para medidas de associação absolutas como diferenças de médias, não se pode inferir que a associação é estatisticamente significativa. A vantagem do intervalo de confiança de 95% sobre o valor de p é que o intervalo de confiança de 95% fornece informações sobre o tamanho do efeito, a incerteza da estimativa na população e a direção do efeito. A inclusão do zero no intervalo de confiança reflete que em algum momento do intervalo estatístico dos resultados não há diferença entre os grupos.*

*Importante ressaltar que os autores afirmaram que o estudo tem uma série de limitações, sendo a mais importante o tamanho relativamente pequeno da amostra dos pacientes inscritos nos dois grupos de tratamento, sendo este um fator relevante para uma variável que mostra grandes diferenças interindividuais como a variabilidade da pressão arterial.*

*Conforme detalhado no Roteiro de Análise de Eficácia e Segurança para Avaliação de Registro de Medicamento Sintético (ANVISA, 2020), a população alvo na indicação terapêutica pleiteada para um medicamento a ser registrado deve ser especificada em alinhamento aos dados clínicos disponíveis. O estudo de Grassi e cols (2017) foi realizado em uma população portadora de hipertensão sistólica isolada e idade maior que 60 anos, não refletindo a população alvo pretendida na indicação do medicamento proposto.*

*Diante do exposto, o estudo de Grassi e cols (2017), incluindo os dados da análise post hoc realizada pela requerente, não fornece dados capazes de subsidiar a avaliação de eficácia e segurança para fins de registro do medicamento.*

*Conforme exposto para a solicitante por meio de notificação de exigência expediente nº 1300580/20-4, de 27/04/2020, para comprovação de eficácia e segurança de novas associações em doses fixas, para fins de registro, é necessária a apresentação de estudos clínicos Fase III, randomizados, controlados, referentes à associação para cada indicação terapêutica, e, como citado pela requerente na página 31 no documento recursal, expediente nº 4256884/20-3, a apresentação de estudos clínicos abertos contribui para ampliar a visão clínica e compor a análise de segurança da referida associação. Assim, a COINC reitera que somente esses dados, sem resultados robustos de estudos clínicos Fase III, randomizados, controlados, referentes à associação para cada indicação terapêutica, não são suficientes para a comprovação de eficácia e segurança necessária para fins de registro do medicamento.*

*No Ofício nº 3733153201 foi explanado para a solicitante que, mesmo que analisada à luz da regulamentação internacional, a solicitação de registro não cumpre os requisitos estabelecidos pelas agências reguladoras internacionais para comprovação da eficácia e segurança baseada em dados provenientes da literatura científica, isto é, fornecer evidência substancial da eficácia e segurança clínica do novo medicamento para a indicação e as condições de uso pleiteadas.*

*Sobre esse ponto a recorrente afirma, na página 45 do recurso que: “Deve ser considerado que tanto o nebivolol como a hidroclorotiazida estão devidamente registrados pela ANVISA e são extensivamente utilizados há muitos anos na prática clínica, caracterizando, portanto, que tais medicamentos preenchem o requisito de “utilização terapêutica bem estabelecida”. Nesta resposta apresentamos também uma revisão sistemática envolvendo nebivolol e suas combinações em conjunto com os estudos clínicos anteriormente fornecidos”.*

*Reiteramos que a "utilização terapêutica bem estabelecida", conforme consta no ofício nº 3733153201, refere-se ao uso dos mesmos IFAs, ou seja, cloridrato de nebivolol + hidroclorotiazida administrados concomitantemente ou em ADF por um período mínimo de 10 anos nas mesmas condições de uso propostas, sendo que o registro das monodrogas na ANVISA, conforme argumentado pela requerente, não caracteriza utilização terapêutica bem estabelecida para a ADF proposta.*

*A revisão envolvendo nebivolol e suas combinações citada pela requerente (Cicero AFG, Kuwabara M, Borghi C. A Critical Review of Nebivolol and its Fixed-Dose Combinations in the Treatment of Hypertension. Drugs. 2018 Nov;78(17):1783-1790), resumiu os estudos clínicos de nebivolol e da combinação de nebivolol com outros medicamentos anti-hipertensivos, como a hidroclorotiazida, inibidores da*

*enzima de conversão da angiotensina ou bloqueadores do receptor da angiotensina e amlodipina. O artigo foi avaliado pela COINC e verificou-se que a revisão de Cicero e cols. (2018) não acrescentou nenhuma nova informação às já apresentadas pela requerente, uma vez que os artigos que utilizaram nebivolol + HCTZ presentes na revisão foram os mesmos apresentados pela requerente no processo.*

*Quanto à declaração de que esse medicamento não se encontra registrado em outros países, esclarecemos mais uma vez que esta foi uma menção ao medicamento especificamente objeto de referida petição, e não de associações em doses fixas compostas pelos mesmos IFAs. Tal declaração teve como fonte o documento “Bula do país de origem”, apresentado por meio do Aditamento para avaliação de segurança e eficácia do medicamento (exp. 0613414/17-9, de 12/04/2017), em que a empresa esclarece que “(...) o medicamento Nebitá HCT (nebivolol + hidroclorotiazida) foi desenvolvido e produzido em território nacional, e portanto, não é aplicável a apresentação da documentação supracitada.”*

*Quanto ao parecer favorável fornecido por consultor ad hoc para o presente pleito, a COINC reitera que a opinião de um parecerista ad hoc não substitui a apresentação de estudos clínicos suficientemente robustos para a comprovação de eficácia e segurança para o registro de qualquer medicamento junto à Anvisa, sendo um documento de caráter consultivo e complementar para a decisão da Anvisa, conforme previsto no Parágrafo Único do art. 11 da Portaria nº 217/ANVISA, de 19 de fevereiro de 2018. Por mais que, conforme defendido pela solicitante, a opinião do parecerista ad hoc indique o “anseio e razoabilidade da associação nebivolol/HCTZ nas doses propostas”, esta afirmação se trata da opinião de um especialista sobre a racionalidade da associação, sendo considerada uma evidência de muito baixa qualidade no sistema hierárquico da medicina baseada em evidências, não sendo elemento suficiente para comprovação de eficácia e segurança para fins de registro.*

*Quanto à presença de informação relativa a efeito aditivo entre nebivolol e hidroclorotiazida na bula do medicamento Nebilet, conforme apresentado pela empresa, reiteramos que na ausência de dados robustos de comprovação de eficácia da associação em tela, esta agência deverá realizar a revisão do texto da referida bula.*

*Importante ressaltar que o segundo recurso ora interposto pela requerente, em relação à toda documentação anteriormente apresentada, apresentou somente dois pontos adicionais já citados neste documento:*

*1. A referência ao documento da agência holandesa, no qual, como descrito anteriormente, verificamos que os dados necessários e solicitados na Notificação de exigência nº 1300580/20-4 não constavam no referido documento.*

*2. O artigo de uma revisão por Cicero e cols. (Cicero AFG, Kuwabara M, Borghi C. A Critical Review of Nebivolol and its Fixed-Dose Combinations in the Treatment of Hypertension. Drugs. 2018 Nov;78(17):1783-1790) que resumiu os estudos clínicos de nebivolol e da combinação de nebivolol com outros medicamentos anti-hipertensivos, como a hidroclorotiazida, inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou bloqueadores do receptor da angiotensina e amlodipina. O artigo foi avaliado e a COINC verificou que ele não acrescentou nenhuma nova informação às já apresentadas pela requerente uma vez que os artigos que utilizaram nebivolol + HCTZ citados na revisão foram os mesmos apresentados pela requerente no processo.*

*Assim, a documentação peticionada no recurso não esclarece nem agrega informação aos principais motivos de indeferimento, constituindo basicamente uma cópia do recurso anteriormente submetido e analisado.*



Diante dos posicionamentos emitidos pela COINC e QQMED por meio dos documentos supracitados, na avaliação do recurso de segunda instância expediente nº 2955614/21-1 a CRES1 emitiu o Despacho Nº 170/2021-GGREC/GADIP/ANVISA, acompanhando o posicionamento emitido para o julgamento do recurso de 1ª instância (expediente nº 4256884/20-3). Considerou que os mesmos entendimentos apontados para as alegações da empresa trazidas no recurso de 1ª instância (expediente nº 4256884/20-3), tendo em vista as alegações do recurso de 2ª instância (expediente nº 2955614/21-1) serem basicamente as mesmas do recurso de 1ª instância, não se vislumbrou a reforma da decisão anterior.

Faz-se necessário destacar que os dados apresentados por meio do estudo de Grassi e cols (2017), são insuficientes para o pleito em questão, uma vez que este estudo foi realizado em uma população portadora de hipertensão sistólica isolada e idade maior que 60 anos, não refletindo a população alvo pretendida na indicação do medicamento proposto para uso adulto, a saber:

*“NEBITAH HCT 5 mg/12,5 mg é indicado em pacientes quando a pressão arterial se mostra adequadamente controlada com nebivolol 5 mg e hidroclorotiazida 12,5 mg administrados simultaneamente.*

*NEBITAH HCT 5 mg/25 mg é indicado em pacientes quando a pressão arterial se mostra adequadamente controlada com nebivolol 5 mg e hidroclorotiazida 25 mg administrados simultaneamente.*

*Idosos: Nos pacientes com mais de 65 anos, a dose inicial recomendada é de 5 mg+12,5 mg por dia. Se necessário, a dose diária pode ser aumentada para 5 mg + 25 mg/dia. Contudo, face à pouca experiência em pacientes com idade superior a 75 anos, devem ser tomadas precauções e proceder uma monitorização rigorosa destes pacientes.*

*Não existem estudos específicos em crianças e adolescentes. Portanto, não se recomenda o seu uso em crianças e adolescentes.”*

Na submissão deste pedido de registro de nova associação no país, a requerente optou pelo enquadramento da associação proposta na situação 1 do Guia de Associação em Dose Fixa, com a apresentação de dados de literatura científica e estudo de biodisponibilidade relativa para a comprovação da segurança e eficácia da associação.

Entretanto, conforme citado anteriormente, os dados de literatura submetidos à avaliação da área técnica não forneceram evidências sustentadas da eficácia da associação em dose fixa pleiteada, para a indicação e para o público-alvo requeridos.

Sendo assim, a documentação apresentada para a comprovação da segurança e eficácia da associação em dose fixa foi considerada insatisfatória, de acordo com o previsto na RDC nº 60/2014 (art.28), vigente à época do protocolo da petição, também conforme o art.30 da RDC nº 200/2018, que substituiu a RDC 60/2014, revogando-a e dispendo sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e ainda, sob a luz da RDC 753/2022, que substituiu a RDC 200/2018. Por conseguinte, o medicamento, objeto do pedido de registro de nova associação no País, não comprovou ser eficaz para o uso a que se propõe, em inobservância ao Inciso II, do art. 16 da Lei nº 6.360/1976. Vejamos as normativas:

#### **RESOLUÇÃO RDC 753/2022**

...

#### **Subseção II - Da Via de Desenvolvimento Abreviado**

**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.*

....

*§ 3º A aceitabilidade de submissões baseadas em literatura científica e dados técnicos será avaliada conforme as características de cada submissão, considerando a necessidade de condução de estudos clínicos confirmatórios, a classe terapêutica e o risco sanitário do medicamento proposto para registro.*

*Resolução RDC nº 200/2018:*

....

*Seção II - Do Registro de Nova Associação em Dose Fixa*

*Art. 30. A petição de registro descrita nesta seção, além da documentação citada nas Seções IV e V do Capítulo III, deverá estar acompanhada de:*

*I - justificativa técnica da racionalidade da associação; e*

*II - relatório de segurança e eficácia de acordo com guia específico, contendo:*

*a) ensaios não-clínicos, quando aplicável;*

*b) ensaios clínicos de fase I e II, quando aplicável, e estudos de fase III para cada indicação terapêutica, provando que:*

*1. associações com as mesmas doses dos IFAs tenham um efeito aditivo ou sinérgico sem aumento dos riscos quando comparados com cada IFA isoladamente ou com combinações entre eles com um número menor de IFAs; ou*

*2. a associação com dose menor de pelo menos um dos IFAs obtenha o mesmo benefício com riscos iguais ou menores quando comparados com uma associação com doses conhecidas.*

*Lei nº 6.360/1976:*

....

*Art. 16. O registro de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, dadas as suas características sanitárias, medicamentosas ou profiláticas, curativas, paliativas, ou mesmo para fins de diagnóstico, fica sujeito, além do atendimento das exigências próprias, aos seguintes requisitos específicos:*

*(...)*

*II - que o produto, **através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe**, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias;*

*[grifo nosso]*

Importante ressaltar que todos os itens de indeferimento foram objeto de exigência técnica, de modo que o não cumprimento ensejou o indeferimento do pedido de registro, conforme previsto no art.11 da RDC 204/2005, que regulamenta o procedimento de petições submetidas à análise pelos setores técnicos da Anvisa:

*Resolução RSC 204/2005:*

....

*Art. 11 O não cumprimento da exigência técnica, na forma desta Resolução, acarretará o indeferimento da petição, inicial ou não, e sua publicação pela autoridade competente da ANVISA no Diário Oficial da União, na forma do Regimento.*

*Parágrafo único. O indeferimento deverá ser motivado nos autos do processo pela autoridade que formulou a exigência técnica.*

Em que pese a documentação submetida ter sido considerada insuficiente para dar suporte ao registro dessa nova associação, a associação é considerada racional clinicamente, uma vez que facilita a aderência ao tratamento dos pacientes portadores de hipertensão, e, a empresa poderá submeter novamente o pedido no momento em que obter novos dados de literatura que possam subsidiar a tomada de decisão desta Anvisa demonstrando claramente a eficácia da associação para a indicação e população que se pretende, sendo recomendado que se observe as orientações contidas no Guia que trata de submissão de registro de medicamento sintético e semissintético baseado em dados de literatura científica, publicado na Consulta Dirigida nº 08/2021, e suas atualizações.

Adicionalmente, neste interim foi publicada a [Resolução de Diretoria Colegiada \(RDC\) 753, de 28 de setembro de 2022](#) e a [Instrução Normativa \(IN\) 184, de 28 de setembro de 2022](#). A RDC 753 traz a revisão da RDC 200/2017 e dispõe sobre os critérios para a concessão do registro de medicamentos de uso humano com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, inovadores, genéricos e similares. Neste contexto, é possível que a área técnica reabra o processo e permita que a empresa apresente informações adicionais para a associação do nebivolol/hidroclorotiazida, para fins de uso em pacientes com hipertensão, como uma estratégia terapêutica eficaz e bem tolerada e podendo representar uma terapia de escolha no manejo da hipertensão. Nesta esteira, a GGMED pode também realizar um painel técnico e escutar os especialistas, por a sociedade brasileira de cardiologia e a nefrologia.

### 3. Voto

Pelos fatos fundamentos expostos acima, especialmente no que tange aos dados de literatura apresentados para a comprovação de eficácia e segurança da associação em dose fixa, do medicamento NEBITAH HCT e dos seus impactos na avaliação risco-benefício e a RDC 753/2022, **VOTO POR CONHECER DO RECURSO e DAR PROVIMENTO COM A REABERTURA DO PROCESSO PELA A ÁREA TÉCNICA**, podendo solicitar dados adicionais, bem como a realização de painel técnico e outras medidas que a GESEF/GGMED entenderem pertinentes. .

É o meu voto que submeto à deliberação da Diretoria Colegiada, por meio de Circuito Deliberativo.

*(Assinado Eletronicamente)*

**Meiruze Sousa Freitas**

Diretora

Segunda Diretoria



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 31/10/2022, às 18:39, 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](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 **2113168** e o código CRC **A6DCB83F**.

