

## VOTO Nº 172/2022/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.919224/2022-51

Expediente nº 4560998/22-1

Pedido de autorização excepcional de Alteração de posologia do medicamento AUSTEDO (deutetrabenazina), utilizando como evidência clínica dados de vida real (RWE).

Área responsável: Gerência Geral de Medicamentos - GGMed

Relatora: Meiruze Sousa Freitas

### 1. **Relatório**

A empresa Teva peticionou, no dia 22 de julho de 2022, uma solicitação de excepcionalidade referente a alteração de posologia do medicamento Austedo (deutetrabenazina). A empresa alega que a solicitação do pleito de alteração de posologia do medicamento AUSTEDO (deutetrabenazina) está baseada em evidência clínica de dados de vida real (RWE).

AUSTEDO (deutetrabenazina) é um medicamento da classe dos inibidores de VMAT2 (transportador vesicular de monoamina 2), indicado para o tratamento de coreia associada a doença de Huntington (DH) e para o tratamento de discinesia tardia (DT) em adultos. De acordo com as informações contidas na bula:

A dose de AUSTEDO (deutetrabenazina) é determinada individualmente para cada paciente com base na redução da coreia ou discinesia e tolerabilidade. A dose inicial recomendada de AUSTEDO é de 6 mg, administrada oralmente, uma vez ao dia para pacientes com doença de Huntington (DH) e 12 mg por dia (6 mg duas vezes ao dia) para pacientes com discinesia tardia. A dose de AUSTEDO pode ser elevada em intervalos semanais em incrementos de 6 mg ao dia a uma dosagem diária recomendada máxima de 48 mg.

### 2. **Análise**

A empresa argumenta que a alteração de posologia proposta se refere à mudança na dose inicial de titulação de 6 mg para 12 mg para a indicação de coreia associada à DH. Cabe destacar que não há alteração da dose de manutenção que é individualizada com base na redução da coreia e tolerabilidade dos pacientes.

A aprovação da indicação de DH foi baseada em dois estudos clínicos fases 3. Um deles (SD-809-C-15 (First-HD)) consistiu em uma fase de titulação de 8 semanas com base no controle da coreia e tolerabilidade, seguida por uma fase de manutenção de dose de 4 semanas. Neste primeiro estudo em pacientes, a dose inicial do medicamento contendo (deutetrabenazina) DTBZ (6 mg/dia) foi selecionada com base em ser comparável à dose inicial de tetrabenazina (TBZ) (12,5 mg/dia) aprovada pela agência norte-americana

Food and Drug Administration (FDA) para esta indicação. O segundo estudo SD-809-C-16 (ARC-HD) fase 3, foi aberto, braço único, projetado para avaliar a segurança e tolerabilidade a longo prazo da DTBZ para pacientes com coreia associada à DH.

A empresa alega que as doses iniciais de titulação são subterapêuticas e que a dose média (desvio padrão) diária alcançada no final dos estudos de DH (SD-809-C-15 e SD-809-C-16) foi de 38,6 (9,97) mg.

A empresa descreve a seguinte situação por meio de dados de vida real:

Segundo dados de mundo real (RWE, Real-world evidence) de AUSTEDO®, uma parcela significativa de pacientes está estacionada nas doses iniciais ou permanece em baixas doses de titulação e, conseqüentemente, não está recebendo o benefício ideal de AUSTEDO®. Esses pacientes geralmente permanecem em uma dose subterapêutica por períodos prolongados, além do período do cronograma de titulação. Essa estagnação em baixas doses está associada a maiores taxas de descontinuação em comparação com pacientes que atingem pelo menos 24 mg/dia.

Ainda relata que a dose inicial foi baseada no esquema de titulação da TBZ não considerando as propriedades farmacocinéticas aprimoradas de Austedo em comparação com a TBZ. A empresa ainda citou, em reunião com a área técnica e no racional apresentado, que outros mercados consideram doses iniciais mais altas em relação à dose de TBZ aprovada nos Estados Unidos (de 12,5 mg).

De fato, essa afirmação pôde ser verificada nas seguintes situações:

- Canadá - informações da [bula](#) (tradução livre) do medicamento Nitoman (tetrabezina) disponíveis em:

Para a maioria dos pacientes, uma dose inicial de 12,5 mg (meio comprimido) duas a três vezes ao dia é recomendado. Isso pode ser aumentado lentamente em 12,5 mg por dia em intervalos semanais, até que a dose tolerada e efetiva seja alcançada para o indivíduo e pode ter que ser titulada para cima/para baixo dependendo da tolerância individual.

- Austrália - informações da [bula](#) (tradução livre) do medicamento Tetrabazine (iNova) 25 mg:

A dose inicial usual em adultos é de um comprimido duas vezes ao dia podendo aumentar para até 200 mg (8 comprimidos) por dia.

- Reino Unido - informações da [bula](#) (tradução livre) do medicamento Xenazine 25 mg:

A dose inicial recomendada é de meio comprimido (12,5 mg) a um comprimido (25 mg) todos os dias.

A Teva propõe a implementação da modificação na dose inicial de titulação de Austedo justificando que a obtenção da dose de manutenção de maneira mais célere levaria a um menor tempo para obtenção de benefício terapêutico e melhor aderência à titulação e ao tratamento.

De acordo com dados apresentados de uma base de dados de vida real da IQVIA com 627 pacientes com DH que iniciaram o tratamento com Austedo em 2020, a empresa alega que foi observado que o cronograma de titulação não foi seguido adequadamente. E que além disso, alguns pacientes permanecem usando a dose inicial ou doses subterapêuticas (<18mg/dia) por várias semanas até descontinuarem o tratamento.

É apresentada à seguinte conclusão sobre o estudo de vida real: Ainda, os dados de vida real demonstram que o risco de descontinuar AUSTEDO® é maior entre os pacientes com DH e DT que não alcançam uma dose de pelo menos 24 mg/dia (a dose

considerada eficaz segundo estudo pivotal de doses fixas em DT), comparado com aqueles que alcançam esta dose. Dentre os pacientes com DT, aqueles que alcançam uma dose de AUSTEDO® de pelo menos 24 mg/dia têm probabilidade de 51 % ou 71 % maior de continuar o tratamento por mais de 3 ou 6 meses, respectivamente. Dentre os pacientes com DH, alcançar a dose de 24 mg/dia dentro das 4 primeiras semanas estava associado com uma probabilidade 46% ou 67% maior de manutenção do tratamento por pelo menos 3 ou 6 meses, respectivamente.

A empresa ainda apresentou dados de eventos adversos comparando os estudos considerados para as indicações DH e a DT (que no caso, tem a dose inicial aprovada como de 12 mg). De acordo com as informações apresentadas, a tolerabilidade da dose inicial de 12 mg/dia da DTBZ em pacientes com DT parece ser semelhante com a da dose de 6 mg/dia nos pacientes com DH. Com isso, a empresa conclui que as baixas taxas de eventos adversos, acompanhada da falta de descontinuações nos primeiros passos da titulação, indicam que uma dose inicial de 6 mg/dia pode tornar esse período desnecessariamente mais longo.

Na documentação enviada pela empresa ainda foi enviada a aprovação da dose inicial de 12 mg para a indicação DT pela agência americana FDA bem como sua resposta referente aos dados que embasam a alteração da bula. A agência considerou que os dados deveriam ser embasados nas avaliações de eventos adversos (EAs) nas doses de titulação de 6 mg e 12 mg para DH e na dose de titulação de 12 mg para TD. De acordo com o documento apresentado, essa foi a conclusão da FDA (tradução livre):

Nossas análises de EAs em DH na dose inicial de 6 mg/dia com escalada para a dose de 12 mg/dia, e em TD na dose inicial de 12 mg indicam um perfil de tolerabilidade semelhante nas populações de DH e DT. Propomos o alinhamento da dose inicial das indicações aprovadas para 12 mg/dia. Essa redução no período de titulação da coreia associada à DH resultará em um tempo rápido para se alcançar a eficácia sem levantar preocupações de tolerabilidade. Além disso, a nível individual, caso ocorram eventos adversos, nossos dados de ensaios clínicos indicam que os EAs geralmente se resolvem com a redução de dose. Em resumo, as análises de dados de segurança solicitadas confirmam que uma dose inicial de 12 mg/dia é segura e tolerável para coreia associada à DH.

Diante dos dados apresentados a GESEF considerou primeiramente que a alteração de posologia se baseia na dose de titulação e não na dose de manutenção. Sendo assim, seria difícil estudar desfechos em estudo clínico fase 3 que não fossem referentes à tolerabilidade ou segurança (por meio de eventos adversos), já que a eficácia seria baseada na dose de manutenção. A GESEF ressalta ainda que, conforme Associação Brasil Huntington não existem estatísticas oficiais no Brasil, mas estima-se que sejam de 13.000 a 19.000 portadores do gene e de 65.000 a 95.000 pessoas em risco (seus descendentes). Ainda segundo a associação, a DH é uma doença rara que afeta até 1 em cada 10.000 pessoas na maioria dos países europeus. Dessa forma, ressalta-se que estudos para doenças raras são sempre mais complexos devido à dificuldade em se conseguir número expressivo de pacientes a serem recrutados, o que em alguns casos, os tornam inviáveis.

Tecnicamente, considerando tratar-se de dose ainda a ser titulada e não a dose efetiva, a principal preocupação seria em torno da tolerabilidade e segurança. O racional apresentado referente aos dados comparativos de segurança em relação às doses iniciais de 6 e 12 mg para DH e 12 mg/dia para TD, além dos dados de mundo real que evidenciam, inclusive, a maior descontinuação de tratamento para pacientes que não alcançam a dose de 24 mg/dia parecem apresentar justificativa suficientemente técnica para o pleito da empresa.

Conforme RDC 73/2016 (normativa vigente), para alteração de posologia, dentre

outros documentos, se faz necessária a apresentação de relatório de segurança e eficácia, de acordo com guia específico contendo os resultados de estudos clínicos de fase III, e de fase I e II, se aplicável. Os dados dos estudos de fase 3, já realizados com o medicamento foram considerados de uma forma comparativa para a decisão favorável do pleito pela FDA. Contudo, cabe ressaltar que, não foi conduzido um estudo clínico fase 3, exclusivamente para embasar essa alteração.

Também cabe ressaltar que o racional submetido apresenta uma compilação de dados e não uma avaliação completa da documentação referente aos dados de vida real e comparativos dos estudos clínicos avaliados pela FDA.

Diante dos dados apresentados, a GESEF acredita que há um racional científico para o pleito de alteração de posologia referente à mudança na dose inicial de titulação de 6 mg para 12 mg para a indicação de coreia associada à DH, baseada em dados comparativos dos estudos Fases 3 já realizados, bem como em dados de vida real. Contudo ressalta-se que, os dados apresentados não são contemplados por meio de normativa vigente (RDC 73/2016).

Ainda cabe ressaltar que, o entendimento da área técnica em que há racional para a proposta não significa necessariamente que os dados a serem apresentados no momento da submissão da petição de alteração pós registro embasariam o pleito. A avaliação detalhada da documentação somente seria possível quando da submissão dos dados completos, no momento da solicitação da petição. Diante da avaliação da documentação, a área técnica teria condições de avaliar se há um balanço favorável benefício/risco em relação à alteração proposta.

### 3. Voto

Neste contexto, voto pela Aprovação do Pedido de excepcionalidade para a apresentação de dados de mundo real para suportar a petição de alteração de posologia do medicamento AUSTEDO (deutetrabenazina), ressaltando-se que a suficiência dos dados será avaliada por ocasião da análise da petição de alteração de posologia do medicamento referente à mudança na dose inicial de titulação de 6 mg para 12 mg para a indicação de coreia associada à DH.

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



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 30/08/2022, às 17:16, 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 **2009249** e o código CRC **6D50DF8**.